

PCT

国

特許協力条約に基



WO 9603378A1

(51) 国際特許分類6

C07D 213/40, 233/62, 231/12,  
239/38, 295/125, 241/12, 253/02,  
239/42, 239/38, 405/12, 319/12

A1

(43) 国際公開日

1996年2月8日(08.02.96)

(21) 国際出願番号

PCT/JP95/01481

(22) 国際出願日

1995年7月26日(26.07.95)

(30) 優先権データ

特願平6/174453

1994年7月26日(26.07.94)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)(JP/JP)

〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP)

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

吉田 明(YOSHIDA, Akira)(JP/JP)

古源 寛(KOGEN, Hiroshi)(JP/JP)

早川市郎(HAYAKAWA, Ichiro)(JP/JP)

小田晃造(ODA, Kozo)(JP/JP)

笠井 隆(KASAI, Takashi)(JP/JP)

島田伸生(SIMADA, Kousei)(JP/JP)

吉田有美(YOSHIDA, Yumi)(JP/JP)

石原貞夫(ISHIHARA, Sadao)(JP/JP)

斉藤富士夫(SAITO, Fujio)(JP/JP)

大畑靖雄(OHHATA, Yasuo)(JP/JP)

古賀貞一郎(KOGA, Teiichiro)(JP/JP)

北沢栄一(KITAZAWA, Eiichi)(JP/JP)

徳井太郎(TOKUI, Taro)(JP/JP)

〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三共株式会社内 Tokyo, (JP)

(74) 代理人

弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.)

〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号

新東京ビル646号 Tokyo, (JP)

(81) 指定国

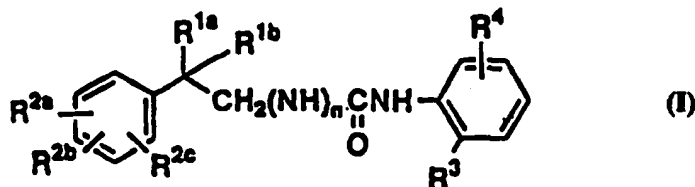
AU, CA, CN, CZ, FI, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許  
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE).

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title : N-PHENYLATED AMIDE AND UREA DERIVATIVES

(54) 発明の名称 N-フェニルアミド及び尿素誘導体



(I)

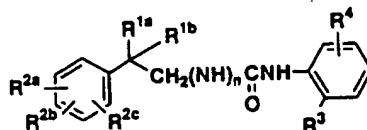
(57) Abstract

Novel N-phenylated amide and urea derivatives represented by general formula (I) and salts thereof, which have excellent ACAT inhibitory activity and peroral absorbability and are useful as a remedy and/or a preventive for arteriosclerosis, wherein  $R^{1a}$  represents  $C_1$ - $C_{12}$  alkyl or cycloalkyl-alkyl;  $R^{1b}$  represents H or any of the groups defined above with respect to  $R^{1a}$ ;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  and  $R^{2c}$  represent each independently H, optionally protected OH, nitro,  $C_1$ - $C_{12}$  alkyl, optionally mono- to pentafluorinated  $C_1$ - $C_4$  alkyl, alkoxy, halogeno, optionally  $C_1$ - $C_4$ -alkylated mono- or dialkylamino, or five- or six-membered nitrogenous saturated heterocycle, or alternatively adjacent groups  $R^{2a}$  and  $R^{2b}$  are combined together to form  $-O-(CH_2)_m-O-$  (m being an integer of 1 to 3);  $R^3$  represents  $C_1$ - $C_6$  alkyl;  $R^4$  represents  $A^1$ - $R^5$  ( $A^1$  being  $C_1$ - $C_6$  alkylene or  $C_3$ - $C_5$  alkenylene; and  $R^5$  being a heterocyclic group selected from among those belonging to the following group  $\alpha$  and optionally substituted by halogeno,  $C_1$ - $C_4$  alkyl or  $C_1$ - $C_4$  hydroxyalkyl) or  $A^2$ -X- $A^3$ - $R^5$  ( $A^2$  being  $C_1$ - $C_6$  alkylene or  $C_3$ - $C_5$  alkenylene; X being O, S, NH,  $C_1$ - $C_4$  alkylimino, sulfinyl or sulfonyl;  $A^3$  being a single bond,  $C_1$ - $C_6$  alkylene or  $C_3$ - $C_5$  alkenylene; and  $R^5$  being as defined above, provided that the total number of the carbon atoms of  $A^2$  and  $A^3$  is 1 to 8 and that when  $A^3$  represents a single bond, the heterocyclic group  $R^5$  is bonded to X at the ring carbon atom); and n represents 0 or 1. Group  $\alpha$ : imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, morpholino, piperazinyl, 2-pyridon-1-yl, 2-pyrimidinyl, pyridyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazin-2-yl, benzimidazolyl, piperidinyl, pyrrolidinyl and azetidiny groups.

Best Available Copy

## (57) 要約

本発明の新規なN-フェニルアミド及び尿素誘導体は、下記一般式(I)の構造を有する化合物及びその塩であり：



上記一般式(I)において：

R<sup>1a</sup>はC1-12アルキル、シクロアルキル-アルキル；R<sup>1b</sup>はH、R<sup>1a</sup>と同一の基；R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>及びR<sup>2c</sup>は同一又は異なって、H、保護可OH、ニトロ、C1-12アルキル、1-5個のFで置換可C1-4アルキル、アルコキシ、ハロゲノ、C1-4アルキルで置換可モノ又はジアルキルアミノ、5-6員環の含窒素飽和複素環基あるいは隣接するR<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>が一緒になって形成する-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-基(mは1乃至3の整数を示す)；R<sup>3</sup>はC1-6アルキル；R<sup>4</sup>はA<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>基(A<sup>1</sup>はC1-6アルキレン又はC3-5アルケニレン；R<sup>5</sup>はハロゲノ、C1-4アルキル又はC1-4ヒドロキシアルキルで置換可の下記α群から選択される複素環)又はA<sup>2</sup>-X-A<sup>3</sup>-R<sup>6</sup>基(A<sup>2</sup>はC1-6アルキレン基又はC3-5アルケニレン基；XはO、S、NH、C1-4アルキルイミノ、スルフィニル、スルホニル；A<sup>3</sup>は単結合、C1-6アルキレン、C3-5アルケニレン基；R<sup>6</sup>は前述と同意義；但し、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>の炭素数の和は1乃至8；A<sup>3</sup>が単結合の場合には、R<sup>6</sup>の複素環は、環の炭素上でXと結合する)；nは0又は1；

## (α群)

イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラゾリジニル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピリミジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、1,3,5-トリアジソン-2-イル基、ベンズイミダゾリル基、ピペリジニル基、ピロリジニル、アゼチジニル基；

優れたACAT阻害作用とよい経口吸収性を有し、動脈硬化症の治療剤及び／又は予防剤として有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EE	エストニア	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TD	チャド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CN	中国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ						

## 明 細 書

## N-フェニルアミド及び尿素誘導体

## 技術分野

本発明は、優れたACAT（アシルCoA：コレステロール アシルトランスフェラーゼ）阻害作用を有し、抗動脈硬化剤として有用で、かつ、構造的に新規なN-フェニルアミド及び尿素誘導体に関する。

## 背景技術

粥状動脈硬化症は、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患の成因の中で、最も重要な位置を占めている。粥状動脈硬化症の主な原因は、血管内皮細胞下の泡沫細胞がコレステロールエステルを蓄積することである。

ACAT阻害剤は泡沫細胞でのコレステロールエステルの合成を阻害し、コレステロールエステルの蓄積を減少させ、コレステロールエステルの蓄積による粥状病変の形成及び発展を抑制する。

一方、粥状動脈硬化症は高コレステロール血症と相関していることが知られている。食物中のコレステロールは遊離コレステロールとして、腸管粘膜細胞に吸収され、ACATによってエステル化されて、血液中に移行する。

従って、ACAT阻害剤は、食物中のコレステロールの血中への移行を阻害し、結果として血中コレステロールの上昇を抑制する。

上述した理由から、ACAT阻害作用を有する化合物は、動脈硬化症の治療剤及び／又は予防剤として有用である。

公知のACAT阻害作用を有するフェニルプロピオン酸アミド及びフェネチル尿素誘導体としては、例えば、特開平6-107655号、特開平6-1226

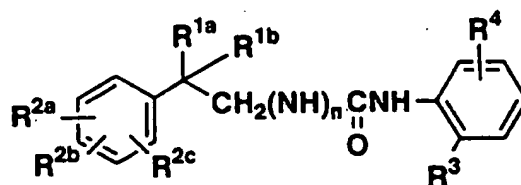
82号及び特開平6-145125号に記載されたものがあげられる。

しかしながら、これら化合物よりさらにACAT阻害作用が強く、経口吸収性の高い化合物が臨床上より望ましいと考えられる。

本発明者等は、N-フェニルアミド及び尿素構造を有する誘導体の合成とその薬理活性について永年に亘り鋭意研究を行ってきた。その結果、公知の化合物とは構造を異にする新規なN-フェニルアミド及び尿素誘導体が、優れたACAT阻害作用とよい経口吸収性を有し、動脈硬化症の治療剤及び／又は予防剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

#### 発明の開示

本発明の新規なN-フェニルアミド及び尿素誘導体は、下記一般式(I)の構造を有する化合物及びその塩である。



上記一般式(I)において：

$R^{1a}$ は炭素数1乃至12個のアルキル基あるいは炭素数3乃至7個のシクロアルキル部分及び炭素数1乃至4個のアルキル部分からなるシクロアルキル-アルキル基を示し、 $R^{1b}$ は水素原子又は $R^{1a}$ と同一の基を示し、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2c}$ は同一又は異なって、水素原子、保護されていてもよい水酸基、ニトロ基、炭素数1乃至12個のアルキル基、1乃至5個のフッ素原子で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至10個のアルコキシ基、ハロゲン基、炭素数1乃至4個のアルキルで置換されたモノ又はジアルキルアミノ基、5乃至6員環

の含窒素飽和複素環基あるいは隣接する  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が一緒になって形成する  $O-(CH_2)_m-O$  基 ( $m$  は 1 乃至 3 の整数を示す) を示し、 $R^3$  は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、 $R^4$  は  $A^1-R^5$  基 ( $A^1$  は炭素数 1 乃至 6 個のアルキレン基又は炭素数 3 乃至 5 個のアルケニレン基を示し、 $R^5$  はハロゲン、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル又は炭素数 1 乃至 4 個のヒドロキシアルキルを置換基として有していてもよい下記  $\alpha$  群から選択される複素環基を示す) 又は  $A^2-X-A^3-R^5$  基 ( $A^2$  は炭素数 1 乃至 6 個のアルキレン基又は炭素数 3 乃至 5 個のアルケニレン基を示し、 $X$  は酸素原子、硫黄原子、 $NH$  基、炭素数 1 乃至 4 個のアルキルイミノ基、スルフィニル基又はスルホニル基を示し、 $A^3$  は単結合、炭素数 1 乃至 6 個のアルキレン基又は炭素数 3 乃至 5 個のアルケニレン基を示し、 $R^5$  は前述と同意義のものを示す。但し、 $A^2$  及び  $A^3$  の炭素数の和は 1 乃至 8 である。また、 $A^3$  が単結合の場合には、 $R^5$  の複素環は、環の炭素上で  $X$  と結合する) を示し、 $n$  は 0 又は 1 を示す。

( $\alpha$  群)

イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラゾリジニル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピリミジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、1, 3, 5-トリアジン-2-イル基、ベンズイミダゾリル基、ピペリジニル基、ピロリジニル、アゼチジニル基。

発明を実施するための最良の形態

上記一般式 (I) における  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  の「炭素数 1 乃至 12 個のアルキル基」としては、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $s$ -ブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジ

メチルブチル、2-エチルブチル、ヘブチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、1-メチルヘブチル、2-メチルヘブチル、3-メチルヘブチル、4-メチルヘブチル、5-メチルヘブチル、6-メチルヘブチル、1-プロピルペンチル、2-エチルヘキシル、5,5-ジメチルヘキシル、ノニル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、1-プロピルヘキシル、2-エチルヘブチル、6,6-ジメチルヘブチル、デシル、1-メチルノニル、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルオクチル、3,7-ジメチルオクチル、7,7-ジメチルオクチル、ウンデシル、ドデシル基等があげられ、 $R^{1b}$ が水素原子の場合には、好適には $R^{1a}$ は炭素数3乃至12個のものであり、さらに好適には3乃至8個のものであり、さらにより好適には、 $n$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $n$ -ペンチル及び $n$ -ヘキシル基であり、最も好適には、 $n$ -ペンチル基である。また、 $R^{1b}$ と $R^{1a}$ が同一の基の場合には、好適には炭素数1乃至6個のものである。

上記一般式(I)における $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ の「炭素数3乃至7個のシクロアルキル部分及び炭素数1乃至4個のアルキル部分からなるシクロアルキル-アルキル基」としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘブチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘブチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘブチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘブチルブチルがあげられ、好適には2-シクロプロピルエチル、3-シクロブチルプロピル及び3-シクロペンチルプロピル基である。

上記一般式(I)における $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2c}$ の「保護されていてもよい水酸基」の「保護基」としては“Protective Group in Organic Synthesis”, 2nd edition, T.W. Greene & P.G.M. Wuts; John Wiley and Sons, Inc., New York (1991) に記載されているフェノール性水酸基の保護基があげられ、好適にはベンジ

ル、p-メトキシベンジル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、アリル、  
t-ブチルジメチルシリル、アセチル基である。

上記一般式 (I) における  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$  及び  $R^{2c}$  の「炭素数 1 乃至 12 個のアルキル基」としては、前述の「 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  の「炭素数 1 乃至 12 個のアルキル基」」にあげたものと同様のものがあげられ、好適には炭素数 1 乃至 5 個のものであり、さらに好適には 1 乃至 3 個である。

上記一般式 (I) における  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$  及び  $R^{2c}$  の「1 乃至 5 個のフッ素原子で置換された炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基」としてはモノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、3-トリフルオロプロピル基等があげられ、好適にはモノフルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチル基である。

上記一般式 (I) における  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$  及び  $R^{2c}$  の「炭素数 1 乃至 10 個のアルコキシ基」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、s-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブチルオキシ、ネオペンチルオキシ、1-エチルプロピルオキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3,3-ジメチルブチルオキシ、2,2-ジメチルブチルオキシ、1,1-ジメチルブチルオキシ、1,2-ジメチルブチルオキシ、1,3-ジメチルブチルオキシ、2,3-ジメチルブチルオキシ、2-エチルブチルオキシ、ヘブチルオキシ、1-メチルヘキシルオキシ、2-メチルヘキシルオキシ、3-メチルヘキシルオキシ、4-メチルヘキシルオキシ、5-メチルヘキシルオキシ、1-プロピルブチルオキシ、4,4-ジメチルペンチルオキシ、オクチルオキシ、1-メチルヘブチルオキシ、2-メチルヘブチルオキシ、3-メチルヘブチルオキシ、4-メチルヘブチルオキシ、5-メチルヘブチルオキシ、6-メチルヘブチルオキシ、1-プロピルペンチルオキシ、2-エチルヘキシルオキシ、5,5-ジメチルヘキシルオキシ、ノニルオキシ、3-メチルオクチルオキシ、4-メチルオクチルオキシ、5-メチルオクチルオキシ、6-メチルオクチルオキシ、1-プロピルヘキシルオキシ、2-エチルヘブチルオキシ、6,6-ジメチルヘブチ

ルオキシ、デシルオキシ、1-メチルノニルオキシ、3-メチルノニルオキシ、8-メチルノニルオキシ、3-エチルオクチルオキシ、3,7-ジメチルオクチルオキシ、7,7-ジメチルオクチルオキシ基等があげられ、好適には、炭素数1乃至10個のものであり、さらに好適には1乃至5個のものであり、最も好適には1乃至3個のものである。

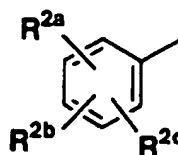
上記一般式(I)における $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2c}$ の「ハロゲノ基」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード基があげられ、好適にはフルオロ、クロロ及びブロモ基である。

上記一般式(I)における $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2c}$ の「炭素数1乃至4個のアルキルで置換されたモノ又はジアルキルアミノ基」としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノ、イソブチルアミノ、ジイソブチルアミノ基等があげられ、好適には、メチルアミノ、ジメチルアミノ及びエチルアミノ基である。

上記一般式(I)における $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2c}$ の「5乃至6員環の含窒素飽和複素環基」としては、ピロリジノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル基等があげられ、好適には、ピロリジノ、モルホリノ基である。

上記一般式(I)における $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $R^{2c}$ の「隣接する $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が一緒になって形成する $-O-(CH_2)_m-O-$ 基( $m$ は1乃至3の整数を示す)」としてはメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ基があげられ、好適にはメチレンジオキシ、エチレンジオキシ基である。

上記一般式(I)の部分構造である一般式





において、好適な置換フェニル基としては、3, 4-メチレンジオキシフェニル、2, 3-メチレンジオキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、2, 3, 4-トリメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2-エトキシフェニル、2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシ-5-ヒドロキシフェニル、2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル、2-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、2, 3-エチレンジオキシフェニル、3, 4-エチレンジオキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-プロピルフェニル、3-ブチルフェニル、2, 3-ジエトキシフェニル、2-フルオロフェニル、1-ニトロフェニル、2-クロロ-4-ニトロフェニル、2-メトキシ-4-ジメチルアミノフェニル、2-メトキシ-4-メチルアミノフェニル、2-メトキシ-5-ジメチルアミノフェニル、2, 3-ジメトキシ-4-ジメチルアミノフェニル、2, 3-ジメトキシ-5-メチルアミノフェニル基であり、

より好適には、2-メチルフェニル、2-プロピルフェニル、3-ブチルフェニル、2, 3-ジエトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2, 3-メチレンジオキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2-メトキシ-4-ジメチルアミノフェニル、2-メトキシ-4-メチルアミノフェニル、2, 3-ジメトキシ-4-ジメチルアミノフェニル、2, 3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル、2, 3-エチレンジオキシフェニル基であり、

さらに好適には、2, 3-メチレンジオキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-4-ニトロフェニル、2-メチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-メトキシ-4-ジメチルアミノフェニル、2, 3-ジメトキシ-4-ジメチルアミノフェニル、2, 3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル、2, 3-エチレンジオキシフェニル基であり、

最も好適には、2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 3-メチレンジオキシフェニル、2, 3-エチレンジオキシフェニル、2, 3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル又は2-メトキシ-4-ジメチルアミノフェニル基である。

。

上記一般式 (I) における  $R^3$  の「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基があげられ、好適には、炭素数2乃至4個のものであり、さらに好適には3乃至4個のもの（特にイソプロピル、*tert*-ブチル基）である。上記一般式 (I) における  $R^4$  が「 $A^1 - R^5$  基」の場合の  $A^1$  の「炭素数1乃至6個のアルキレン基」としては、メチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基があげられ、好適には、炭素数1乃至4個のものである。

上記一般式 (I) における  $R^4$  が「 $A^1 - R^5$  基」の場合の  $A^1$  の「炭素数3

乃至5個のアルケニレン基」としては、2-プロペニレン、1-メチル-2-プロペニレン、2-メチル-2-プロペニレン、2-エチル-2-プロペニレン、2-ブテニレン、1-メチル-2-ブテニレン、2-メチル-2-ブテニレン、1-エチル-2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-メチル-3-ブテニレン、2-メチル-3-ブテニレン、1-エチル-3-ブテニレン、2-ペンテニレン基等があげられ、好適には、炭素数3乃至4個のものであり、さらに好適には3個のものである。

上記一般式(I)における $R^4$ の「 $A^1-R^5$ 基」及び「 $A^2-X-A^3-R^5$ 基」の $R^5$ の「ハロゲノ、炭素数1乃至4個のアルキル又は炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキルを置換基として有していてもよい下記 $\alpha$ 群から選択される複素環基」における「ハロゲノ」とはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードであり、「炭素数1乃至4個のアルキル」とはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルであり、「炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキル」とはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル基である。

上記一般式(I)における $R^4$ が「 $A^1-R^5$ 基」の場合の $R^5$ の「ハロゲノ、炭素数1乃至4個のアルキル又は炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキルを置換基として有していてもよい下記 $\alpha$ 群から選択される複素環基」全体としては、1-イミダゾリル、2-メチル-1-イミダゾリル、2-エチル-1-イミダゾリル、2-プロピル-1-イミダゾリル、2-イソプロピル-1-イミダゾリル、4,5-ジメチル-1-イミダゾリル、4-メチル-1-イミダゾリル、4,5-ジエチル-1-イミダゾリル、4-ヒドロキシメチル-1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、4-メチル-1-ピラゾリル、4-エチル-1-ピラゾリル、3,5-ジメチル-1-ピラゾリル、3,5-ジエチル-1-ピラゾリル、3-ブロモ-1-ピラゾリル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1*H*-テトラゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-1-イル、2-ピリドン-1-イル、モルホリノ、4-メチル-1-ピペラジル、4-エチル-1-ピペラジル、4-プロピル-1-ピペラジル、1-ピペリジニル、1-ピロリジニル、1-ピラゾリジニル及び1-アゼチジニル基等があげられ、好適には、1-イミダゾリル、

2-メチル-1-イミダゾリル、2-エチル-1-イミダゾリル、2-プロピル-1-イミダゾリル、2-イソプロピル-1-イミダゾリル、4,5-ジメチル-1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、4-メチル-1-ピラゾリル、4-エチル-1-ピラゾリル、3,5-ジメチル-1-ピラゾリル、3,5-ジエチル-1-ピラゾリル、1H-テトラゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-1-イル、2-ピリドン-1-イル、モルホリノ、4-メチル-1-ピペラジル、1-ピペリジニル及び1-ピロリジニル基である。

上記一般式 (I) における  $R^4$  が「 $A^2 - X - A^3 - R^5$  基」の場合の  $X$  の「炭素数1乃至4個のアルキルイミノ基」としては、メチルイミノ、エチルイミノ、プロピルイミノ、ブチルイミノ基等があげられる。

上記一般式 (I) における  $R^4$  が「 $A^2 - X - A^3 - R^5$  基」の場合の  $A^2$  の「炭素数1乃至6個のアルキレン基」としては、前述の「 $R^4$  が「 $A^1 - R^5$  基」の場合の  $A^1$ 」においてあげられたものと同意義を示し、好適にはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基である。

上記一般式 (I) における  $R^4$  が「 $A^2 - X - A^3 - R^5$  基」の場合の  $A^2$  の「炭素数3乃至5個のアルケニレン基」としては、前述の「 $R^4$  が「 $A^1 - R^5$  基」の場合の  $A^1$ 」においてあげられたものと同意義を示し、好適には2-プロペニレン基である。

上記一般式 (I) における  $R^4$  が「 $A^2 - X - A^3 - R^5$  基」の場合の  $A^3$  の「炭素数1乃至6個のアルキレン基」としては、前述の「 $R^4$  が「 $A^1 - R^5$  基」の場合の  $A^1$ 」においてあげられたものと同意義を示し、好適には単結合、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基である。

上記一般式 (I) における  $R^4$  が「 $A^2 - X - A^3 - R^5$  基」の場合の  $A^3$  の「炭素数3乃至5個のアルケニレン基」としては、前述の「 $R^4$  が「 $A^1 - R^5$  基」の場合の  $A^1$ 」においてあげられたものと同意義を示し、好適には2-プロペニレン基である。

上記一般式 (I) における  $R^4$  が「 $A^2 - X - A^3 - R^5$  基」の場合の  $R^5$  の

「ハロゲノ、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル又は炭素数 1 乃至 4 個のヒドロキシアルキルを置換基として有していてもよい下記  $\alpha$  群から選択される複素環基」全体としては、 $A^3$  が単結合でない場合には、前述の「 $A^1 - R^5$  基」の場合」に挙げられたものと同様のものがあげられ、好適には、1-イミダゾリル、2-メチル-1-イミダゾリル、2-エチル-1-イミダゾリル、2-プロピル-1-イミダゾリル、2-イソプロピル-1-イミダゾリル、4, 5-ジメチル-1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、4-メチル-1-ピラゾリル、4-エチル-1-ピラゾリル、3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル、3, 5-ジエチル-1-ピラゾリル、1H-テトラゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-1-イル、2-ピリドン-1-イル、モルホリノ、4-メチル-1-ピペラジル、1-ピペリジニル及び1-ピロリジニル基である。

上記一般式 (I) における  $R^4$  が「 $A^2 - X - A^3 - R^5$  基」の場合の  $R^5$  の「ハロゲノ、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル又は炭素数 1 乃至 4 個のヒドロキシアルキルを置換基として有していてもよい下記  $\alpha$  群から選択される複素環基」全体としては、 $A^3$  が単結合の場合には、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、2-ビリミジニル、1, 3, 5-トリアジン-2-イル、2-イミダゾリル、1-メチル-2-イミダゾリル、1-エチル-2-イミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、1-メチル-2-ベンズイミダゾリル、1, 3, 4-トリアゾール-2-イル及び2-ピラジニル基があげられ、好適には、2-ビリジル、2-ビリミジニル基である。

上記一般式 (I) における  $R^4$  の「 $A^1 - R^5$  基」全体として、好適なものは (1-イミダゾリル) メチル、(2-メチル-1-イミダゾリル) メチル、(2-エチル-1-イミダゾリル) メチル、(2-プロピル-1-イミダゾリル) メチル、(2-イソプロピル-1-イミダゾリル) メチル、(4, 5-ジメチル-1-イミダゾリル) メチル、(4-ヒドロキシメチル-1-イミダゾリル) メチル、2-(1-イミダゾリル) エチル、2-(2-メチル-1-イミダゾリル) エチル、3-(1-イミダゾリル) プロピル、3-(2-エチル-1-イミダゾリル) プロピル、3-(1-イミダゾリル)-1-プロベニル、3-(2-イソ

プロピル-1-イミダゾリル)-1-プロベニル、4-(1-イミダゾリル)ブチル、(1-ピラゾリル)メチル、(4-メチル-1-ピラゾリル)メチル、(4-エチル-1-ピラゾリル)メチル、(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)メチル、(3,5-ジエチル-1-ピラゾリル)メチル、2-(1-ピラゾリル)エチル、2-(4-メチル-1-ピラゾリル)エチル、2-(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)エチル、3-(1-ピラゾリル)プロピル、3-(4-メチル-1-ピラゾリル)プロピル、3-(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)プロピル、3-(1-ピラゾリル)-1-プロベニル、3-(4-メチル-1-ピラゾリル)-1-プロベニル、3-(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)-1-プロベニル、4-(1-ピラゾリル)ブチル、(1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル、3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル、(1H-テトラゾール-1-イル)メチル、3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロピル、(ベンズイミダゾール-1-イル)メチル、3-(ベンズイミダゾール-1-イル)プロピル、(2-ピリドン-1-イル)メチル、3-(2-ピリドン-1-イル)プロピル、3-(2-ピリドン-1-イル)-1-プロベニル、モルホリノメチル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピル、3-モルホリノ-1-プロベニル、(4-メチル-1-ピペラジル)メチル、(4-エチル-1-ピペラジル)メチル、2-(4-メチル-1-ピペラジル)エチル、3-(4-メチル-1-ピペラジル)プロピル、3-(4-エチル-1-ピペラジル)-1-プロベニル、(1-ピペリジニル)メチル、3-(1-ピペリジニル)プロピル、(1-ピロリジニル)メチル及び3-(1-ピロリジニル)プロピル基であり、さらに好適なものは(1-イミダゾリル)メチル、(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル、(2-エチル-1-イミダゾリル)メチル、(2-プロピル-1-イミダゾリル)メチル、(2-イソプロピル-1-イミダゾリル)メチル、2-(1-イミダゾリル)エチル、3-(2-エチル-1-イミダゾリル)プロピル、3-(2-イソプロピル-1-イミダゾリル)プロベニル、4-(1-イミダゾリル)ブチル、(1-ピラゾリル)メチル、(4-メチル-1-ピラゾリル)メチル、(4-エチル-1-ピラゾリル)メチル、(3,

5-ジメチル-1-ピラゾリル) メチル、2-(1-ピラゾリル) エチル、2-(4-メチル-1-ピラゾリル) エチル、3-(1-ピラゾリル) プロピル、3-(4-メチル-1-ピラゾリル) プロピル、3-(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) プロピル、3-(1-ピラゾリル)-1-プロベニル、4-(1-ピラゾリル) ブチル、(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル、(1H-テトラゾール-1-イル) メチル、(ベンズイミダゾール-1-イル) メチル、(2-ピリドン-1-イル) メチル、3-(2-ピリドン-1-イル) プロピル、モルホリノメチル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピル、3-モルホリノ-1-プロベニル、(4-メチル-1-ピペラジル) メチル、(4-エチル-1-ピペラジル) メチル、3-(4-メチル-1-ピペラジル) プロピル、(1-ピベリジニル) メチル及び(1-ピロリジニル) メチル基であり、最も好適には、(1-イミダゾリル) メチル、(2-メチル-1-イミダゾリル) メチル、(2-エチル-1-イミダゾリル) メチル、2-(1-イミダゾリル) エチル、(1-ピラゾリル) メチル、(4-メチル-1-ピラゾリル) メチル、(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) メチル、2-(1-ピラゾリル) エチル、3-(1-ピラゾリル) プロピル及び(2-ピリドン-1-イル) メチル基である。

上記一般式(I)におけるR<sup>4</sup>の「A<sup>2</sup>-X-A<sup>3</sup>-R<sup>5</sup>基」全体として、好適なものは、A<sup>3</sup>が単結合でない場合には、2-(1-イミダゾリル) エトキシメチル、3-(1-イミダゾリル) プロボキシメチル、2-(2-メチル-1-イミダゾリル) エトキシメチル、3-(2-メチル-1-イミダゾリル) プロボキシメチル、2-(2-エチル-1-イミダゾリル) エトキシメチル、3-(2-エチル-1-イミダゾリル) プロボキシメチル、2-(1-ピラゾリル) エトキシメチル、3-(1-ピラゾリル) プロボキシメチル、2-(4-メチル-1-ピラゾリル) エトキシメチル、3-(4-メチル-1-ピラゾリル) プロボキシメチル、2-(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) エトキシメチル、3-(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) プロボキシメチル、2-(モルホリノ) エトキシメチル及び3-(モルホリノ) プロボキシメチル基であり、さらに好適な

ものは、2-(2-エチル-1-イミダゾリル)エトキシメチル、3-(2-エチル-1-イミダゾリル)プロポキシメチル、2-(1-ピラゾリル)エトキシメチル、3-(1-ピラゾリル)プロポキシメチル、2-(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)エトキシメチル、2-(モルホリノ)エトキシメチル及び3-(モルホリノ)プロポキシメチル基であり、A<sup>4</sup>が単結合の場合には、好適には(2-ビリジル)チオメチル、(3-ビリジル)チオメチル、(4-ビリジル)チオメチル、2-(4-ビリジル)チオプロピル、3-(2-ビリジル)チオプロピル、3-(2-ビリジル)チオ-1-プロペニル、(2-ビリミジニル)チオメチル、2-(1-ビリミジニル)チオエチル、3-(2-ビリミジニル)チオプロピル、(2-イミダゾリル)チオメチル、(1-メチル-2-イミダゾリル)チオメチル、3-(2-イミダゾリル)チオプロピル、3-(1-メチル-2-イミダゾリル)-1-プロペニル、(2-ベンズイミダゾリル)チオメチル、3-(2-ベンズイミダゾリル)プロピル、(1,2,4-トリアゾール-2-イル)チオメチル、3-(1,2,4-トリアゾール-2-イル)チオプロピル、(1,3,5-トリアジン-2-イル)チオメチル、(2-ビリジル)スルフィニルメチル、(2-ビリジル)スルホニルメチル、(2-ビリミジニル)スルホニルメチル、(1-メチル-2-イミダゾリル)スルホニルメチル、(1,3,5-トリアジン-2-イル)スルホニルメチル、(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-2-イル)スルホニルメチル、(2-ビリミジニル)アミノメチル基であり、さらに好適なものは(2-ビリジル)チオメチル、(3-ビリジル)チオメチル、(4-ビリジル)チオメチル、3-(2-ビリジル)チオプロピル、3-(2-ビリジル)チオ-1-プロペニル、(2-ビリミジニル)チオメチル、3-(2-ビリミジニル)チオプロピル、(1-メチル-2-イミダゾリル)チオメチル、3-(2-イミダゾリル)チオプロピル、(2-ベンズイミダゾリル)チオメチル、(2-ビリジル)スルホニルメチル、(2-ビリミジニル)スルホニルメチル、(1-メチル-2-イミダゾリル)スルホニルメチル、(1,3,5-トリアジン-2-イル)スルホニルメチル、(1,3,5-トリアジン-2-イル)チオメチル及び(2-ビリミジニル)アミノメチル基であり



、最も好適には、(2-ビリジル)チオメチル、(1, 3, 5-トリアジン-2-イル)チオメチル、(2-ビリミジニル)スルホニルメチル及び(2-ビリミジニル)アミノメチル基である。

R<sup>4</sup> 全体として、好適なものは、(1-イミダゾル)メチル、(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル、(2-エチル-1-イミダゾリル)メチル、(2-プロピル-1-イミダゾリル)メチル、(2-イソプロピル-1-イミダゾリル)メチル、2-(1-イミダゾリル)エチル、3-(2-エチル-1-イミダゾリル)プロピル、3-(2-イソプロピル-1-イミダゾリル)プロベニル、4-(1-イミダゾリル)ブチル、(1-ピラゾリル)メチル、(4-メチル-1-ピラゾリル)メチル、(4-エチル-1-ピラゾリル)メチル、(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル)メチル、2-(1-ピラゾリル)エチル、2-(4-メチル-1-ピラゾリル)エチル、3-(1-ピラゾリル)プロピル、3-(4-メチル-1-ピラゾリル)プロピル、3-(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル)プロピル、3-(1-ピラゾリル)-1-プロベニル、4-(1-ピラゾリル)ブチル、(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル、(1H-テトラゾール-1-イル)メチル、(ベンズイミダゾール-1-イル)メチル、(2-ビリドン-1-イル)メチル、3-(2-ビリドン-1-イル)プロピル、モルホリノメチル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピル、3-モルホリノ-1-プロベニル、(4-メチル-1-ピペラジル)メチル、(4-エチル-1-ピペラジル)メチル、3-(4-メチル-1-ピペラジル)プロピル、(1-ピペリジニル)メチル、(1-ピロリジニル)メチル、2-(2-エチル-1-イミダゾリル)エトキシメチル、3-(2-エチル-1-イミダゾリル)プロボキシメチル、2-(1-ピラゾリル)エトキシメチル、3-(1-ピラゾリル)プロボキシメチル、2-(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル)エトキシメチル、2-(モルホリノ)エトキシメチル、3-(モルホリノ)プロボキシメチル、(2-ビリジル)チオメチル、(3-ビリジル)チオメチル、(4-ビリジル)チオメチル、3-(2-ビリジル)チオプロピル、3-(2-ビリジル)チオ-1-プロベニル、(2-ビリミジニル)チオメチル、3-(2-ビリミジニル)

ル) チオプロピル、(1-メチル-2-イミダゾリル) チオメチル、3-(2-イミダゾリル) チオプロピル、(2-ベンズイミダゾリル) チオメチル、(2-ピリジル) スルホニルメチル、(2-ピリミジニル) スルホニルメチル、(1-メチル-2-イミダゾリル) スルホニルメチル、(1, 3, 5-トリアジン-2-イル) スルホニルメチル、(2-ピリミジニル) アミノメチル基であり、最も好適には、(1-イミダゾリル) メチル、(2-メチル-1-イミダゾリル) メチル、(2-エチル-1-イミダゾリル) メチル、2-(1-イミダゾリル) エチル、3-(1-イミダゾリル) プロピル、(1-ピラゾリル) メチル、(4-メチル-1-ピラゾリル) メチル、(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) メチル、2-(1-ピラゾリル) エチル、3-(1-ピラゾリル) プロピル、(2-ピリドン-1-イル) メチル、(2-ピリミジニル) スルホニルメチル、(2-ピリミジニル) アミノメチルまたは(2-ピリミジニル) チオメチル基である。

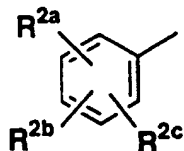
本発明の化合物(I)の中には、塩にすることができるものがあり、そのような塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができ、好適には、塩酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩である。

本発明の化合物(I)の中には、不斉炭素を有するものがあり、各々が R 配位、S 配位である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

本発明の化合物(I)において、好適な化合物としては、

1) R<sup>1a</sup>が炭素数3乃至8個のアルキル基であり、R<sup>1b</sup>が水素原子である化合物、

- 2)  $R^{1a}$ がn-プロピル、n-ブチル、n-ペンチルまたはn-ヘキシル基であり、 $R^{1b}$ が水素原子である化合物、
- 3)  $R^{1a}$ がn-ペンチル基であり、 $R^{1b}$ が水素原子である化合物、
- 4)  $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ が炭素数1乃至6個のアルキル基である化合物、
- 5) 部分構造



が2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,4,5-トリメトキシフェニル、2,3-メチレンジオキシフェニル、2,3-エチレンジオキシフェニル、2,3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル又は2-メトキシ-4-ジメチルアミノフェニルである化合物、

- 6)  $R^3$ がイソプロピルまたはt-ブチル基である化合物、
- 7)  $R^4$ が(1-イミダゾリル)メチル、(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル、(2-エチル-1-イミダゾリル)メチル、2-(1-イミダゾリル)エチル、3-(1-イミダゾリル)プロピル、(1-ピラゾリル)メチル、(4-メチル-1-ピラゾリル)メチル、(3,5-ジメチル-1-ピラゾリル)メチル、2-(1-ピラゾリル)エチル、3-(1-ピラゾリル)プロピル、(2-ピリドン-1-イル)メチル、(2-ピリミジニル)チオメチルまたは(2-ピリミジニル)アミノメチル基である化合物、
- 8) nが0である化合物をあげることができる。

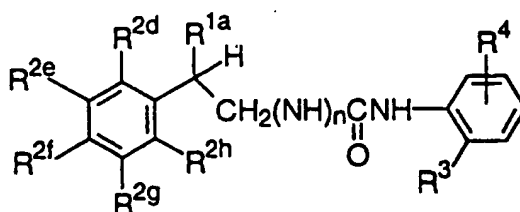
本発明の代表的化合物としては、例えば、表1乃至表3に記載する化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

表1乃至表3において、使用される略号は、以下の通りである。

すなわち、Imdは1-イミダゾリル基を、2-Me-Imdは2-メチル-1-イミダゾリル基を、2-Et-Imdは2-エチル-1-イミダゾリル基を、1-Me-2-Imdは1-メチル-2-イミダゾリル基を、2-iPr-Imdは2-イソプロピル-1-イミダゾリル基を、Pyrzは1-ピラゾリル基を、3-Br-Pyrzは3-ブロモ-1-ピラゾリル基を、Tetzは1H-テトラゾール-1-イル基を、1,2,4-Trzは1,2,4-トリアゾール-1-イル基を、Morpはモルホリノ基、4-Me-Pyprは4-メチル-1-ピペラジニル基を、N-Prdnは2-ピリドン-1-イル基を、N-Pipeは1-ピペリジニル基を、N-Pyroは1-ピロリジニル基を、2-Triazinは1,3,5-トリアジン-2-イル基を、S-2-Pyは(2-ピリジル)チオ基を、S-3-Pyは(3-ピリジル)チオ基を、S-4-Pyは(4-ピリジル)チオ基を、S(O)-2-Pyは(2-ピリジル)スルフィニル基を、SO<sub>2</sub>-2-Pyは(2-ピリジル)スルフォニル基を、S(O)-2-Pymは(2-ピリミジニル)スルフィニル基を、S-1-Me-2-(1,2,4-Trz)は(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-2-イル)チオ基を、Meはメチル基を、Etはエチル基を、Prはプロピル基を、iPrはイソプロピル基を、Buはブチル基を、tBuはtert-ブチル基を、Pnはペンチル基を、Hxはヘキシル基を、Hpはヘプチル基を、Ocはオクチル基を、No<sub>n</sub>はノニル基を、Decはデシル基を、Undはウンデシル基を、Dodはドデシル基を、PhCH<sub>2</sub>はベンジル基を、MsOHはメタンスルホン酸を、TsOHはp-トルエンスルホン酸を、Eteはエチレン基を、Preはプロピレン基を、Tteはテトラメチレン基を、Ppeは-CH=CH-CH<sub>2</sub>-基(左端がR<sup>3</sup>と同じフェニル基に結合する)を、MOEは-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-基(左端がR<sup>3</sup>と同じフェニル基に結合する)を、MOPは-CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-基(左端がR<sup>3</sup>と同じフェニル基に結合する)を、Cpn-Prは3-シクロ

ベンチルプロピル基を、C p n - E t は 2 - シクロベンチルエチル基を、C p n - C H <sub>2</sub> はシクロベンチルメチル基を示す。

(表 1)



No	R <sup>1a</sup>	R <sup>2d</sup>	R <sup>2e</sup>	R <sup>2f</sup>	R <sup>2g</sup>	R <sup>2h</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
0001	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd		0
0002	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl		0
0003	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HBr		0
0004	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd maleic acid		0
0005	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd fumaric acid		0
0006	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd succinic acid		0
0007	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd tartaric acid		0
0008	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd MsOH		0
0009	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd TsOH		0
0010	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd		0
0011	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd HCl		0
0012	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd		0
0013	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd HCl		0
0014	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2- <u>i</u> Pr-Imd		0
0015	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2- <u>i</u> Pr-Imd HCl		0

0016	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	O
0017	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	O
0018	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HBr	O
0019	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz maleic acid	O
0020	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz fumaric acid	O
0021	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz succinic acid	O
0022	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz tartaric acid	O
0023	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz MsOH	O
0024	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz TsOH	O
0025	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	O
0026	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	O
0027	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HBr	O
0028	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz TsOH	O
0029	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -3,5-di-Me-Pyrz	O
0030	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -3,5-di-Me-Pyrz HCl	O
0031	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -3,5-di-Me-Pyrz HBr	O
0032	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -3-Br-Pyrz	O
0033	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -3-Br-Pyrz HCl	O
0034	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Tetz	O
0035	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Tetz HCl	O
0036	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -1,2,4-Trz	O
0037	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -1,2,4-Trz HCl	O
0038	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	O
0039	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp HCl	O
0040	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pypr	O
0041	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pypr 2HCl	O
0042	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -N-Prdn	O
0043	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -N-Pipe	O

2/

0044	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -N-Pipe	HCl	O
0045	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -N-Pyro		O
0046	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -N-Pyro	HCl	O
0047	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd		O
0048	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd	HCl	O
0049	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd	HBr	O
0050	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd	maleic acid	O
0051	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd	fumaric acid	O
0052	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd	succinic acid	O
0053	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd	tartaric acid	O
0054	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd	MsOH	O
0055	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd	TsOH	O
0056	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-2-Me-Imd		O
0057	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-2-Me-Imd	HCl	O
0058	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-2-Et-Imd		O
0059	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-2-Et-Imd	HCl	O
0060	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-2- <u>i</u> Pr-Imd		O
0061	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-2- <u>i</u> Pr-Imd	HCl	O
0062	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz		O
0063	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	HCl	O
0064	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	HBr	O
0065	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	maleic acid	O
0066	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	fumaric acid	O
0067	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	succinic acid	O
0068	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	tartaric acid	O
0069	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	MsOH	O
0070	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	TsOH	O
0071	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-4-Me-Pyrz		O

0072	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-4-Me-Pyrz HCl	O
0073	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-4-Me-Pyrz HBr	O
0074	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-4-Me-Pyrz TsOH	O
0075	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-3,5-di-Me-Pyrz	O
0076	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-3,5-di-Me-Pyrz HCl	O
0077	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-3,5-di-Me-Pyrz HBr	O
0078	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-3-Br-Pyrz	O
0079	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-3-Br-Pyrz HCl	O
0080	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Tetz	O
0081	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Tetz HCl	O
0082	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-1,2,4-Trz	O
0083	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-1,2,4-Trz HCl	O
0084	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Morp	O
0085	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Morp HCl	O
0086	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-4-Me-Pypr	O
0087	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-4-Me-Pypr 2HCl	O
0088	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-N-Prdn	O
0089	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-N-Pipe	O
0090	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-N-Pipe HCl	O
0091	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-N-Pyro	O
0092	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-N-Pyro HCl	O
0093	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd	O
0094	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd HCl	O
0095	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd HBr	O
0096	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd maleic acid	O
0097	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd fumaric acid	O
0098	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd succinic acid	O
0099	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd tartaric acid	O



0100	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd MsOH	O
0101	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd TsOH	O
0102	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-2-Me-Imd	O
0103	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-2-Me-Imd HCl	O
0104	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-2-Et-Imd	O
0105	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-2-Et-Imd HCl	O
0106	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-2- <u>i</u> Pr-Imd	O
0107	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-2- <u>i</u> Pr-Imd HCl	O
0108	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz	O
0109	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz HCl	O
0110	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz HBr	O
0111	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz maleic acid	O
0112	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz fumaric acid	O
0113	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz succinic acid	O
0114	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz tartaric acid	O
0115	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz MsOH	O
0116	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz TsOH	O
0117	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-4-Me-Pyrz	O
0118	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-4-Me-Pyrz HCl	O
0119	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-4-Me-Pyrz HBr	O
0120	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-4-Me-Pyrz TsOH	O
0121	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-3,5-di-Me-Pyrz	O
0122	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-3,5-di-Me-Pyrz HCl	O
0123	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-3,5-di-Me-Pyrz HBr	O
0124	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-3-Br-Pyrz	O
0125	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-3-Br-Pyrz HCl	O
0126	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Tetz	O
0127	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Tetz HCl	O

0128	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-1,2,4-Trz	O
0129	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-1,2,4-Trz HCl	O
0130	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Morp	O
0131	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Morp HCl	O
0132	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-4-Me-Pypr	O
0133	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-4-Me-Pypr 2HCl	O
0134	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-N-Prdn	O
0135	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-N-Pipe	O
0136	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-N-Pipe HCl	O
0137	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-N-Pyro	O
0138	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-N-Pyro HCl	O
0139	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Imd	O
0140	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Imd HCl	O
0141	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Imd HBr	O
0142	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Imd maleic acid	O
0143	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Imd fumaric acid	O
0144	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Imd succinic acid	O
0145	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Imd tartaric acid	O
0146	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Imd MsOH	O
0147	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Imd TsOH	O
0148	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-2-Me-Imd	O
0149	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-2-Me-Imd HCl	O
0150	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-2-Et-Imd	O
0151	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-2-Et-Imd HCl	O
0152	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-2- <u>i</u> Pr-Imd	O
0153	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-2- <u>i</u> Pr-Imd HCl	O
0154	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Pyrz	O
0155	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Pyrz HCl	O

0156	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Pyrz HBr	O
0157	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Pyrz maleic acid	O
0158	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Pyrz fumaric acid	O
0159	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Pyrz succinic acid	O
0160	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Pyrz tartaric acid	O
0161	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Pyrz MsOH	O
0162	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Pyrz TsOH	O
0163	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-4-Me-Pyrz	O
0164	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-4-Me-Pyrz HCl	O
0165	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-4-Me-Pyrz HBr	O
0166	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-4-Me-Pyrz TsOH	O
0167	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-3,5-di-Me-Pyrz	O
0168	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-3,5-di-Me-Pyrz HCl	O
0169	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-3,5-di-Me-Pyrz HBr	O
0170	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-3-Br-Pyrz	O
0171	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-3-Br-Pyrz HCl	O
0172	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Tetz	O
0173	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Tetz HCl	O
0174	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-1,2,4-Trz	O
0175	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-1,2,4-Trz HCl	O
0176	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Morp	O
0177	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-Morp HCl	O
0178	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-4-Me-Pypr	O
0179	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-4-Me-Pypr 2HCl	O
0180	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-N-Prdn	O
0181	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-N-Pipe	O
0182	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-N-Pipe HCl	O
0183	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-N-Pyro	O

0184	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Tte-N-Pyro HCl	O
0185	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Imd	O
0186	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Imd HCl	O
0187	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Imd HBr	O
0188	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Imd maleic acid	O
0189	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Imd fumaric acid	O
0190	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Imd succinic acid	O
0191	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Imd tartaric acid	O
0192	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Imd MsOH	O
0193	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Imd TsOH	O
0194	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-2-Me-Imd	O
0195	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-2-Me-Imd HCl	O
0196	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-2-Et-Imd	O
0197	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-2-Et-Imd HCl	O
0198	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-2- <u>i</u> Pr-Imd	O
0199	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-2- <u>i</u> Pr-Imd HCl	O
0200	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Pyrz	O
0201	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Pyrz HCl	O
0202	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Pyrz HBr	O
0203	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Pyrz maleic acid	O
0204	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Pyrz fumaric acid	O
0205	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Pyrz succinic acid	O
0206	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Pyrz tartaric acid	O
0207	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Pyrz MsOH	O
0208	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Pyrz TsOH	O
0209	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-4-Me-Pyrz	O
0210	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-4-Me-Pyrz HCl	O
0211	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-4-Me-Pyrz HBr	O

0212	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-4-Me-Pyrz	TsOH	O
0213	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-3,5-di-Me-Pyrz		O
0214	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-3,5-di-Me-Pyrz	HCl	O
0215	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-3,5-di-Me-Pyrz	HBr	O
0216	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-3-Br-Pyrz		O
0217	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-3-Br-Pyrz	HCl	O
0218	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Tetz		O
0219	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Tetz	HCl	O
0220	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-1,2,4-Trz		O
0221	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-1,2,4-Trz	HCl	O
0222	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Morp		O
0223	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-Morp	HCl	O
0224	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-4-Me-Pypr		O
0225	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-4-Me-Pypr	2HCl	O
0226	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-N-Prdn		O
0227	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-N-Pipe		O
0228	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-N-Pipe	HCl	O
0229	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-N-Pyro		O
0230	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ppe-N-Pyro	HCl	O
0231	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Imd		O
0232	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Imd	HCl	O
0233	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Imd	HBr	O
0234	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Imd	maleic acid	O
0235	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Imd	fumaric acid	O
0236	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Imd	succinic acid	O
0237	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Imd	tartaric acid	O
0238	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Imd	MsOH	O
0239	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Imd	TsOH	O

0240	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-2-Me-Imd	O
0241	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-2-Me-Imd HCl	O
0242	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-2-Et-Imd	O
0243	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-2-Et-Imd HCl	O
0244	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-2- <u>i</u> Pr-Imd	O
0245	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-2- <u>i</u> Pr-Imd HCl	O
0246	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Pyrz	O
0247	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Pyrz HCl	O
0248	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Pyrz HBr	O
0249	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Pyrz maleic acid	O
0250	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Pyrz fumaric acid	O
0251	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Pyrz succinic acid	O
0252	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Pyrz tartaric acid	O
0253	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Pyrz MsOH	O
0254	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Pyrz TsOH	O
0255	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-4-Me-Pyrz	O
0256	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-4-Me-Pyrz HCl	O
0257	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-4-Me-Pyrz HBr	O
0258	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-4-Me-Pyrz TsOH	O
0259	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-3,5-di-Me-Pyrz	O
0260	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-3,5-di-Me-Pyrz HCl	O
0261	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-3,5-di-Me-Pyrz HBr	O
0262	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-3-Br-Pyrz	O
0263	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-3-Br-Pyrz HCl	O
0264	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Tetz	O
0265	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Tetz HCl	O
0266	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-1,2,4-Trz	O
0267	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-1,2,4-Trz HCl	O

29

0268	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Morp	O
0269	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-Morp HCl	O
0270	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-4-Me-Pypr	O
0271	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-4-Me-Pypr 2HCl	O
0272	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-N-Prdn	O
0273	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-N-Pipe	O
0274	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-N-Pipe HCl	O
0275	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-N-Pyro	O
0276	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOE-N-Pyro HCl	O
0277	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Imd	O
0278	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Imd HCl	O
0279	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Imd HBr	O
0280	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Imd maleic acid	O
0281	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Imd fumaric acid	O
0282	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Imd succinic acid	O
0283	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Imd tartaric acid	O
0284	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Imd MsOH	O
0285	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Imd TsOH	O
0286	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-2-Me-Imd	O
0287	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-2-Me-Imd HCl	O
0288	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-2-Et-Imd	O
0289	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-2-Et-Imd HCl	O
0290	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-2- <u>i</u> Pr-Imd	O
0291	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-2- <u>i</u> Pr-Imd HCl	O
0292	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Pyrz	O
0293	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Pyrz HCl	O
0294	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Pyrz HBr	O
0295	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Pyrz maleic acid	O

0296	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Pyrz fumaric acid	O
0297	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Pyrz succinic acid	O
0298	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Pyrz tartaric acid	O
0299	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Pyrz MsOH	O
0300	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Pyrz TsOH	O
0301	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-4-Me-Pyrz	O
0302	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-4-Me-Pyrz HCl	O
0303	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-4-Me-Pyrz HBr	O
0304	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-4-Me-Pyrz TsOH	O
0305	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-3,5-di-Me-Pyrz	O
0306	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-3,5-di-Me-Pyrz HCl	O
0307	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-3,5-di-Me-Pyrz HBr	O
0308	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-3-Br-Pyrz	O
0309	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-3-Br-Pyrz HCl	O
0310	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Tetz	O
0311	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Tetz HCl	O
0312	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-1,2,4-Trz	O
0313	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-1,2,4-Trz HCl	O
0314	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Morp	O
0315	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-Morp HCl	O
0316	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-4-Me-Pypr	O
0317	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-4-Me-Pypr 2HCl	O
0318	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-N-Prdn	O
0319	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-N-Pipe	O
0320	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-N-Pipe HCl	O
0321	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-N-Pyro	O
0322	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-MOP-N-Pyro HCl	O
0323	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O



3/

0324	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0325	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Imd HBr	0
0326	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd	0
0327	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd HCl	0
0328	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0329	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd HCl	0
0330	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -2- <u>i</u> Pr-Imd	0
0331	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -2- <u>i</u> Pr-Imd HCl	0
0332	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0333	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0334	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HBr	0
0335	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0336	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0337	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0338	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0339	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HBr	1
0340	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd	1
0341	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd HCl	1
0342	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	1
0343	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd HCl	1
0344	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2- <u>i</u> Pr-Imd	1
0345	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2- <u>i</u> Pr-Imd HCl	1
0346	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0347	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	1
0348	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HBr	1
0349	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	1
0350	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	1
0351	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Imd	1

0352	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Imd	HCl	1
0353	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Pyrz		1
0354	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Pyrz	HCl	1
0355	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Imd		1
0356	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Imd	HCl	1
0357	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz		1
0358	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	HCl	1
0359	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Imd		1
0360	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Imd	HCl	1
0361	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Pyrz		1
0362	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -Pyrz	HCl	1
0363	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	6-CH <sub>2</sub> -Imd		1
0364	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	6-CH <sub>2</sub> -Imd	HCl	1
0365	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	6-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd		1
0366	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	6-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd	HCl	1
0367	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	6-CH <sub>2</sub> -Pyrz		1
0368	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	6-CH <sub>2</sub> -Pyrz	HCl	1
0369	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd		0
0370	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	HCl	0
0371	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz		0
0372	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	HCl	0
0373	Bu	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd		0
0374	Bu	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	HCl	0
0375	Bu	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz		0
0376	Bu	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	HCl	0
0377	Hp	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd		0
0378	Hp	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	HCl	0
0379	Hp	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz		0

0380	Hp	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	HCl	O
0381	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd		O
0382	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	HCl	O
0383	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz		O
0384	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	HCl	O
0385	Oc	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd		O
0386	Oc	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	HCl	O
0387	Oc	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz		O
0388	Oc	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	HCl	O
0389	Hp	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd		O
0390	Hp	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd	HCl	O
0391	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd		O
0392	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd	HCl	O
0393	Non	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd		O
0394	Dec	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz		O
0395	Und	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz		O
0396	Dod	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd		O

34

0397	Pn	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0398	Pn	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0399	Pn	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0400	Pn	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0401	Bu	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0402	Bu	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0403	Pr	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0404	Pr	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0405	Hp	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0406	Hp	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0407	Hx	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0408	Hx	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0409	Hx	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0410	Hx	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0411	Oc	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0412	Oc	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0413	Pn	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0414	Pn	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0415	Pn	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0416	Pn	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0417	Pn	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0418	Pn	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0419	Bu	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0420	Bu	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0421	Pr	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0422	Pr	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0423	Hp	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0424	Hp	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0

35

0425	Hx	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0426	Hx	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0427	Hx	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0428	Hx	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0429	Oc	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0430	Oc	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0431	Pn	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0432	Pn	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0433	Pn	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0434	Pn	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0435	Pn	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0436	Pn	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0437	Bu	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0438	Bu	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0439	Pr	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0440	Pr	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0441	Hp	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0442	Hp	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0443	Hx	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0444	Hx	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0445	Hx	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0446	Hx	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0447	Oc	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0448	Oc	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0449	Pn	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0450	Pn	H	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0451	Pn	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0452	Pn	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0

0453	Pn	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	O
0454	Pn	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	O
0455	Bu	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O
0456	Bu	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	O
0457	Pr	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O
0458	Pr	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	O
0459	Hp	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O
0460	Hp	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	O
0461	Hx	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	O
0462	Hx	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	O
0463	Hx	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	O
0464	Hx	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	O
0465	Oc	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O
0466	Oc	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	O
0467	Pn	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0468	Pn	H	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0469	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O
0470	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	O
0471	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	O
0472	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	O
0473	Bu	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O
0474	Bu	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	O
0475	Pr	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O
0476	Pr	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	O
0477	Hp	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O
0478	Hp	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	O
0479	Hx	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	O
0480	Hx	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	O

0481	Hx	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0482	Hx	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0483	Oc	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0484	Oc	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0485	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0486	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0487	Pn	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0488	Pn	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0489	Pn	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0490	Pn	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0491	Bu	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0492	Bu	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0493	Pr	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0494	Pr	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0495	Hp	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0496	Hp	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0497	Hx	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0498	Hx	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0499	Hx	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0500	Hx	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0501	Oc	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0502	Oc	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0503	Pn	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0504	Pn	MeO	H	H	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0505	Pn	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0506	Pn	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0507	Pn	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0508	Pn	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0

0509	Bu	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0510	Bu	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0511	Pr	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0512	Pr	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0513	Hp	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0514	Hp	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0515	Hx	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0516	Hx	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0517	Hx	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0518	Hx	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0519	Oc	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0520	Oc	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0521	Pn	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0522	Pn	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0523	Pn	MeO	MeO	H	NMe <sub>2</sub>	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0524	Pn	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0525	Pn	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0526	Pn	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0527	Pn	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0528	Bu	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0529	Bu	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0530	Pr	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0531	Pr	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0532	Hp	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0533	Hp	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0534	Hx	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0535	Hx	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0536	Hx	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0



0537	Hx	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0538	Oc	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0539	Oc	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0540	Pn	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0541	Pn	MeO	H	H	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0542	Pn	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0543	Pn	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0544	Pn	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0545	Pn	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0546	Bu	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0547	Bu	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0548	Pr	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0549	Pr	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0550	Hp	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0551	Hp	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0552	Hx	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0553	Hx	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0554	Hx	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0555	Hx	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0556	Oc	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0557	Oc	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0558	Pn	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0559	Pn	H	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0560	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0561	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0562	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0563	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0564	Bu	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0

0565	Bu	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0566	Pr	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0567	Pr	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0568	Hp	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0569	Hp	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0570	Hx	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0571	Hx	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0572	Hx	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0573	Hx	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0574	Oc	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0575	Oc	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0576	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0577	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0578	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0579	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0580	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0581	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0582	Bu	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0583	Bu	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0584	Pr	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0585	Pr	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0586	Hp	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0587	Hp	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0588	Hx	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0589	Hx	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0590	Hx	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0591	Hx	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0592	Oc	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0

4/

0593	Oc	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0594	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0595	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0596	Pn	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0597	Pn	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0598	Pn	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0599	Pn	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0600	Bu	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0601	Bu	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0602	Pr	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0603	Pr	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0604	Hp	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0605	Hp	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0606	Hx	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0607	Hx	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0608	Hx	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0609	Hx	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0610	Oc	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0611	Oc	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0612	Pn	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0613	Pn	H	MeO	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0614	Pn	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0615	Pn	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0616	Pn	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0617	Pn	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0618	Bu	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0619	Bu	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0620	Pr	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0

42

0621	Pr	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0622	Hp	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0623	Hp	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0624	Hx	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0625	Hx	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0626	Hx	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0627	Hx	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0628	Oc	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0629	Oc	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0630	Pn	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0631	Pn	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0632	Pn	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0633	Pn	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0634	Pn	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0635	Pn	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0636	Bu	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0637	Bu	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0638	Pr	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0639	Pr	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0640	Hp	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0641	Hp	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0642	Hx	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0643	Hx	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0644	Hx	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0645	Hx	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0646	Oc	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0647	Oc	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0648	Pn	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1

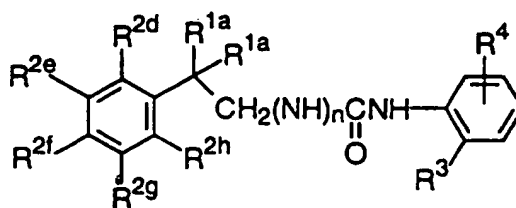
43

0649	Pn	H	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0650	Pn	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0651	Pn	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0652	Pn	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz HCl	0
0653	Pn	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0654	Bu	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0655	Bu	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0656	Pr	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0657	Pr	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0658	Hp	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0659	Hp	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0660	Hx	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0661	Hx	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0662	Hx	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz HCl	0
0663	Hx	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz HCl	0
0664	Oc	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0665	Oc	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0666	Pn	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0667	Pn	H	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	1
0668	Pn	EtO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0669	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-2-Py	0
0670	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-2-Py HCl	0
0671	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-3-Py	0
0672	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-4-Py	0
0673	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-2-(1,3-Pym)	0
0674	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-1-Me-2	0
								-(124-Trz)	0
0675	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S(0)-2-Py	0

44

0676	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Py	HCl	O
0677	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S(0)-3-Py		O
0678	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -4-Py		O
0679	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-2-Pym		O
0680	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-1-Me-2		O
							- (124-Trz)		O
0681	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -(4-HOCH <sub>2</sub> -Imd)		O
0682	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	6-CH <sub>2</sub> -Imd		O
0683	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	6-CH <sub>2</sub> -Imd	HCl	O
0684	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-4-Py	HCl	O
0685	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-1-Me		O
							-2- (124-Trz)	HCl	
0686	Pn	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd		O
0687	Pn	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	HCl	O

(表 2)

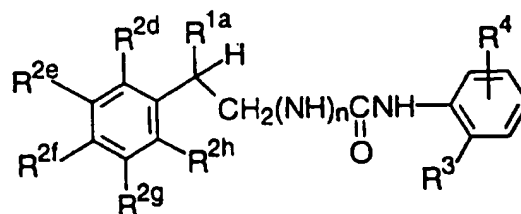


No	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2e</sup>	R <sup>2f</sup>	R <sup>2g</sup>	R <sup>2h</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
0688	Pn	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O
0689	Pn	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	HCl
0690	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	O

0691	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0692	Bu	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0693	Bu	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0694	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0695	Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0696	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0697	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0698	Hp	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0
0699	Hp	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Pyrz	0
0700	Pn	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0701	Pn	H	Cl	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Et-Imd	0
0702	Pn	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0703	Pn	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	1
0704	Bu	OH	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0705	Bu	OH	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0706	Pr	OH	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0707	Pr	OH	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0708	Pr	OH	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -2-Pym	1
0709	Pr	OH	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -2-Pym	0
0710	Pr	MeO	H	MeO	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0711	Pr	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0712	Bu	MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0713	Bu	MeO	MeO	Me <sub>2</sub> N	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	1
0714	Bu	MeO	MeO	Me <sub>2</sub> N	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1

---

(表 3)



No	R <sup>1a</sup>	R <sup>2d</sup>	R <sup>2e</sup>	R <sup>2f</sup>	R <sup>2g</sup>	R <sup>2h</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
0715	Pn	PhCH <sub>2</sub> O	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0716	Pn	PhCH <sub>2</sub> O	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0717	Pn	PhCH <sub>2</sub> O	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0718	Pn	PhCH <sub>2</sub> O	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0719	Pn	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0720	Pn	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0721	Pn	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0722	Pn	MeO	H	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0723	Pn	MeO	H	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0724	Pn	MeO	H	H	PhCH <sub>2</sub> O	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0725	Pn	MeO	H	H	PhCH <sub>2</sub> O	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0726	Pn	PhCH <sub>2</sub> O	H	PhCH <sub>2</sub> O	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0727	Pn	H	<u>t</u> Bu	OH	<u>t</u> Bu	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0728	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0729	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0730	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0731	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz TsOH	0
0732	Bu	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0733	Hx	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0



0734	Bu	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz	0
0735	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0736	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Pym	0
0737	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym	0
0738	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Triazin	0
0739	Pn	OH	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0740	Pn	OH	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0741	Pn	OH	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0742	Pn	OH	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0743	Pn	OH	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Mor HCl	0
0744	Pn	MeO	H	OH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0745	Pn	MeO	H	OH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0746	Pn	MeO	H	OH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp HCl	0
0747	Bu	MeO	H	OH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0748	Bu	MeO	H	OH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0749	Bu	MeO	H	OH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0750	Hx	MeO	H	OH	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0751	Pn	OH	H	OH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0752	Pn	MeO	H	H	OH	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0753	Pn	MeO	H	H	OH	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0754	Pn	MeO	H	H	OH	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp HCl	0
0755	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz MsOH	1
0756	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S (1-Me-2-Imd)	0
0757	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> - (4-Me-Pyrz)	1
0758	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	0
0759	Pn	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0760	Bu	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0761	Pn	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Pym	0

48

0762	Pn	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0763	Pn	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0764	Pn	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz	0
0765	Pn	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0766	Pn	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0767	Pn	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0768	Pn	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0769	Bu	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0770	Pn	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0771	Pn	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0772	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz	0
0773	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz	1
0774	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0775	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp HCl	0
0776	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Morp	0
0777	Pn	MeO	MeO	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Morp HCl	0
0778	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0779	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp HCl	0
0780	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Imd	0
0781	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0782	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0783	Pn	MeO	H	MeO	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0784	Pn	MeO	H	MeO	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp HCl	0
0785	Pn	MeO	H	MeO	H	MeO	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0786	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Pym	0
0787	Pn	MeO	H	MeO	MeO	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym	0
0788	Pn	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0789	Pn	MeO	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp HCl	0

0790	Pn	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0791	Pn	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp HCl	0
0792	Pn	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Pym	0
0793	Pn	MeO	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0794	Bu	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0795	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0796	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd	0
0797	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd HCl	0
0798	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-2-Pym	0
0799	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym	0
0800	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym HCl	0
0801	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Pym	0
0802	Pn	Cl	Cl	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0803	Pn	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0804	Pn	Cl	H	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp HCl	0
0805	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Pym	0
0806	Pn	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Triazin	0
0807	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym	1
0808	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0809	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd	0
0810	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Imd	1
0811	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0812	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0813	Hx	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0814	Bu	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0815	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Ete-Pyrz	0
0816	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz	0
0817	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -4-Me-Pyrz	0

0818	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Morp	0
0819	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Pym	0
0820	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym	1
0821	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	6-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0822	Pn	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0823	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0824	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>i</u> Pr	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0825	Bu	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd	0
0826	Bu	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd HCl	0
0827	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd	0
0828	Hx	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -2-Me-Imd HCl	0
0829	Cpn-Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0830	Cpn-Pr	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0831	Cpn-Et	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0832	Cpn-Et	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0833	Cpn-CH <sub>2</sub> OH	OMe	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0834	Cpn-CH <sub>2</sub> OH	OMe	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0835	Pn	MeO MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0836	Pn	MeO MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0837	Pn	MeO MeO	H	MeNH	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0838	Pn	MeO MeO	H	MeNH	H	<u>t</u> Bu	5-Pre-Pyrz	0
0839	Pn	MeO MeO	H	MeNH	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Pym	0
0840	Pn	MeO MeO	H	MeNH	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym	0
0841	Pn	MeO MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym	0
0842	Pn	MeO MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym	1
0843	Pn	MeO MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0844	Pn	MeO H	Me <sub>2</sub> N	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0845	Pn	MeO H	Me <sub>2</sub> N	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1

5/

0846	Bu	MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0847	Hx	MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0848	Pn	MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -NH-2-Pym	0
0849	Pn	MeO	H	Me <sub>2</sub> N	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -2-Pym	0
0850	Pn	MeO	H	EtNH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0851	Pn	MeO	H	MeNH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	0
0852	Pn	MeO	H	MeNH	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	1
0853	Cpn-Pr	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd	0
0854	Cpn-Pr	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0855	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Imd HCl	0
0856	Pn	OH	MeO	H	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -S-2-Triazin	0
0857	Pn	MeO	H	MeO	H	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> NH-2-Triazin	0
0858	Pn	MeO	MeO	H	NO <sub>2</sub>	H	<u>t</u> Bu	5-CH <sub>2</sub> -Pyrz	

上記例示化合物のうち、好適な化合物としては、

1, 2, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 25, 26, 29  
 , 30, 38, 39, 42, 43, 45, 62, 63, 108, 109, 130  
 , 232, 292, 323, 324, 337, 340, 346, 369, 370  
 , 371, 373, 375, 376, 377, 381, 383, 384, 389  
 , 399, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 425, 426  
 , 427, 428, 469, 471, 474, 476, 479, 480, 481  
 , 482, 487, 490, 491, 492, 497, 498, 499, 500  
 , 505, 507, 508, 509, 510, 515, 516, 517, 518  
 , 523, 528, 529, 534, 535, 536, 537, 560, 562  
 , 563, 564, 565, 570, 571, 572, 573, 578, 580  
 , 581, 582, 583, 588, 589, 590, 591, 614, 616  
 , 617, 618, 619, 624, 625, 626, 627, 669, 671  
 , 672, 676, 688, 689, 691, 692, 693, 694, 695

, 696, 697, 702, 704, 705, 715, 716, 728, 729, 731, 732, 735, 736, 737, 744, 752, 756, 757, 758, 763, 781, 782, 794, 798, 799, 800, 808, 811, 812, 814, 829, 835, 837, 843及び844をあげることができる、

より好適な化合物としては、

1, 2, 10, 11, 12, 16, 17, 25, 29, 39, 42, 62, 337, 346, 371, 375, 383, 417, 420, 469, 471, 474, 476, 505, 507, 510, 523, 562, 580, 583, 617, 704, 705, 728, 729, 732, 735, 737, 758, 763, 781, 782, 800, 808, 811, 835, 843及び844をあげることができる、

最も好適には、下記化合物をあげることができる。

N-[2-*tert*-ブチル-5-[(1-イミダゾリル)メチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド 塩酸塩 (0002)、

N-[2-*tert*-ブチル-5-[(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド 塩酸塩 (0011)、

N-[2-*tert*-ブチル-5-[(1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド 塩酸塩 (0016)、

N-[2-*tert*-ブチル-5-[(4-メチル-1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (0025)、

N-[2-*tert*-ブチル-5-[(2-ピリドン-1-イル)メチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (0042)、

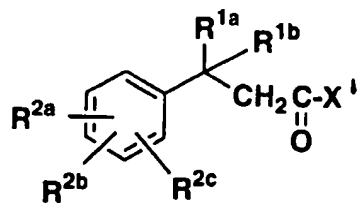
N-[2-*tert*-ブチル-5-[2-(1-ピラゾリル)エチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (0062)、

N-[2-*tert*-ブチル-5-[(1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-N'-(2-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)ヘブチル)尿素 (0346)、

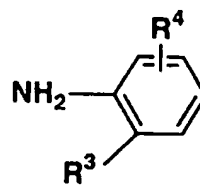
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ヘプタンアミド (0375)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘプタンアミド (0474)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,3-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (0507)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル)オクタンアミド (0523)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (0562)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (0580)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)ヘプタンアミド (0583)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)オクタンアミド (0728)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-N'-〔2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ヘブチル〕尿素 (0729)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ヘプタンアミド (0732)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(2-ピリミジニル)アミノメチル〕フェニル〕-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (0737)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-N'-〔2-(2,4,5-トリメトキシフェニル)ヘブチル〕尿素 (0781)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(2-ピリミジニル)アミノメチル〕フェニル〕-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド 塩酸塩 (0800)、
- N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,3-エチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (0811)、

N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(  
2,3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル)オクタンアミド (0835)。

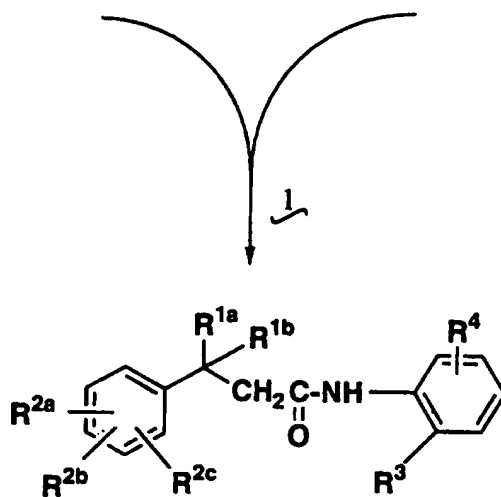




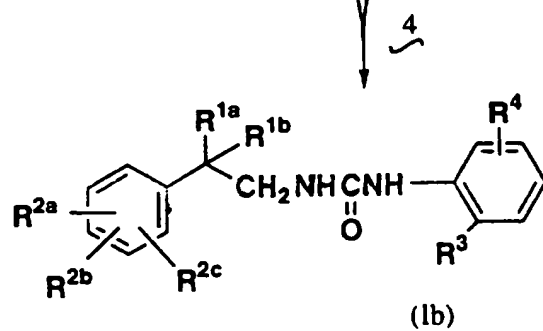
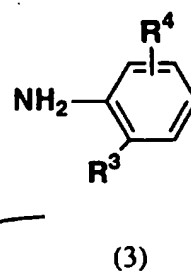
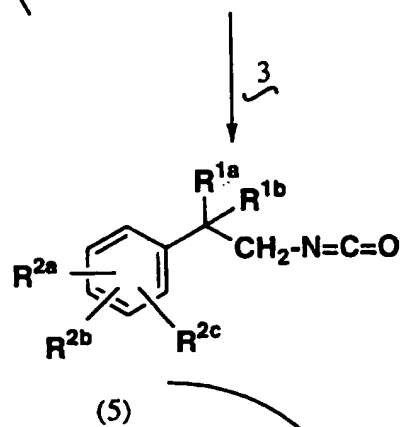
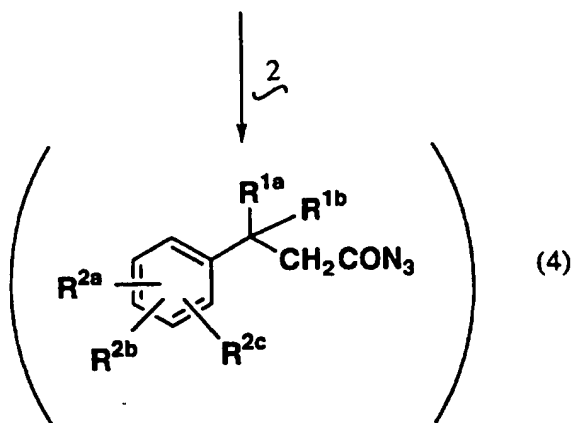
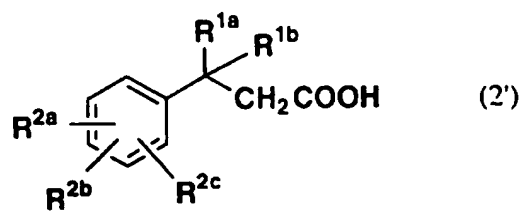
(2)



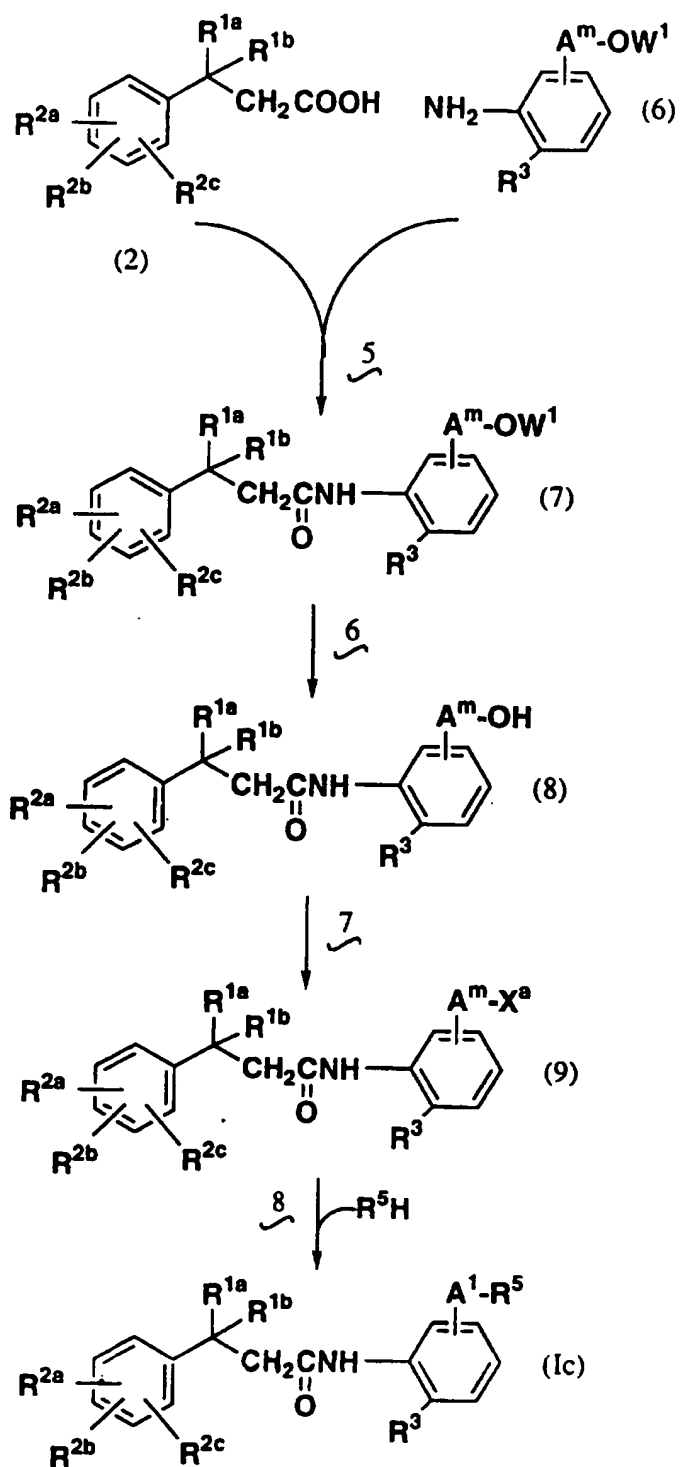
(3)

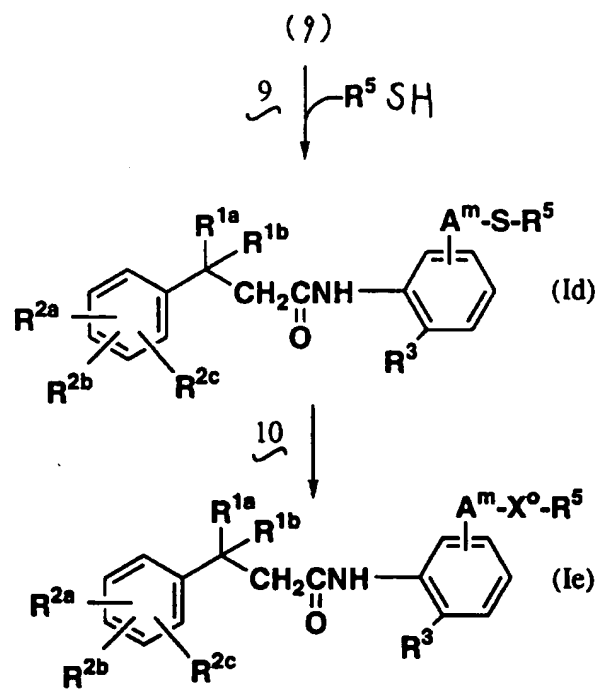


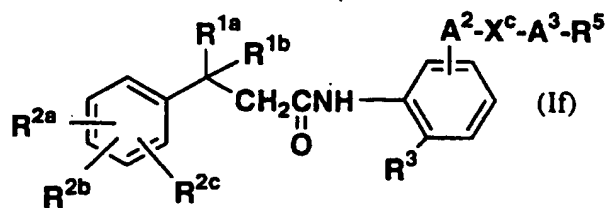
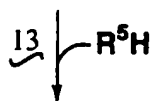
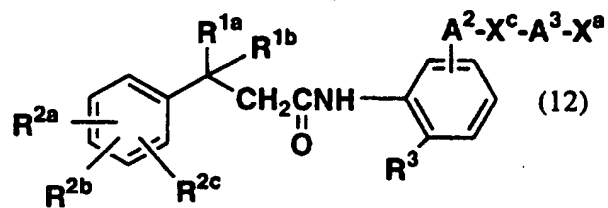
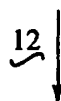
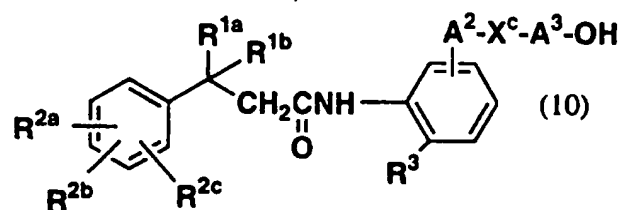
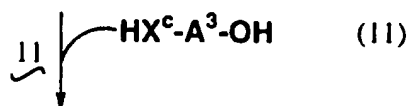
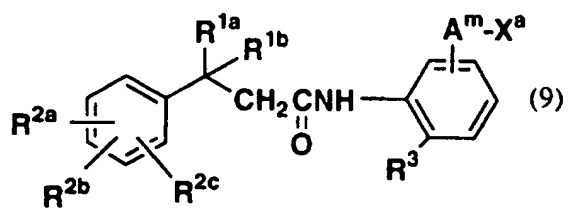
(1a)

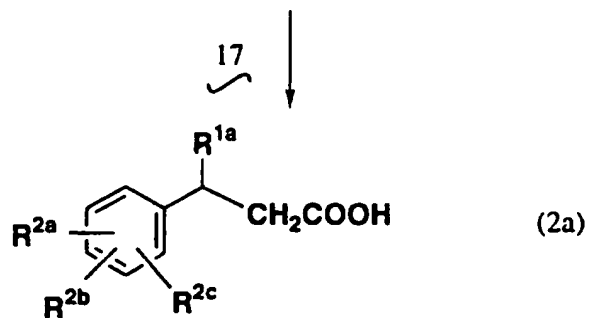
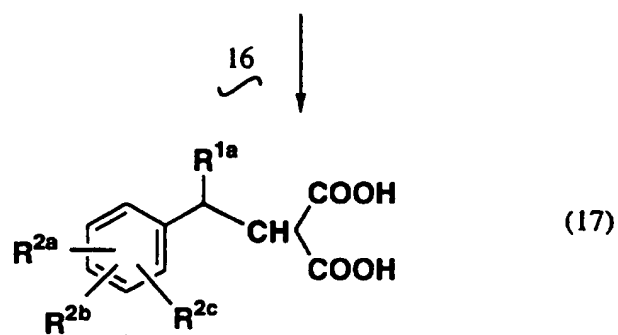
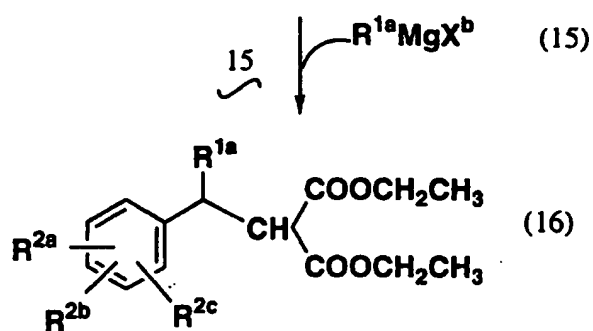
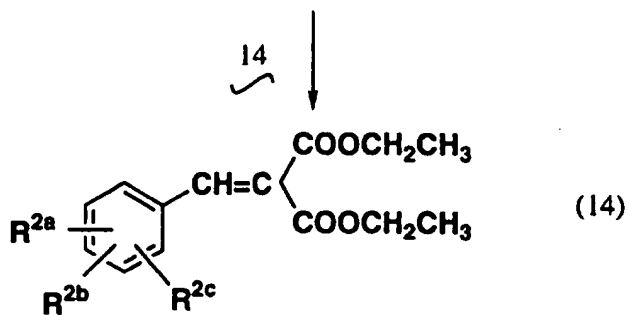
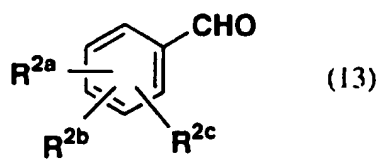


57

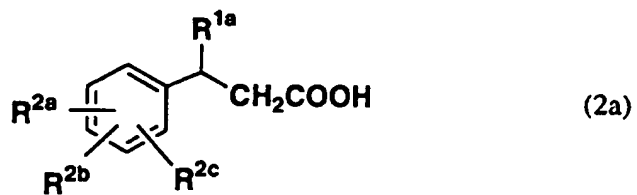
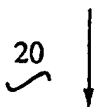
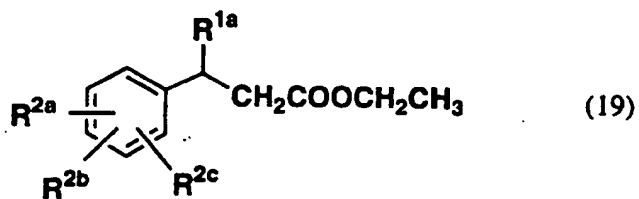
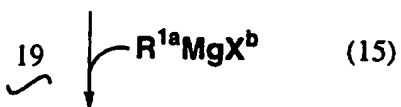
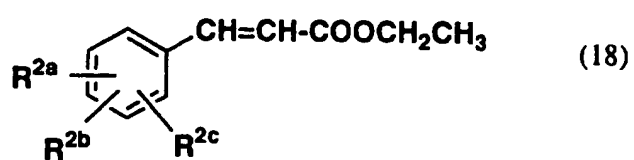
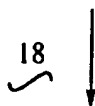
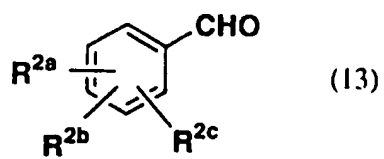




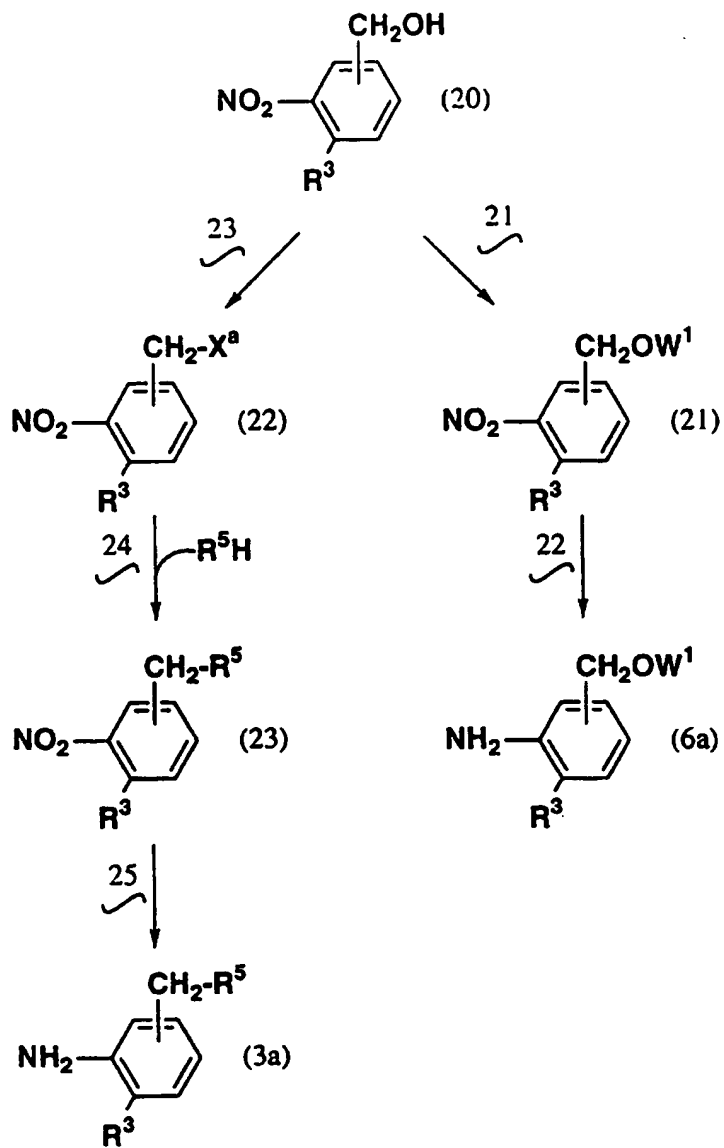




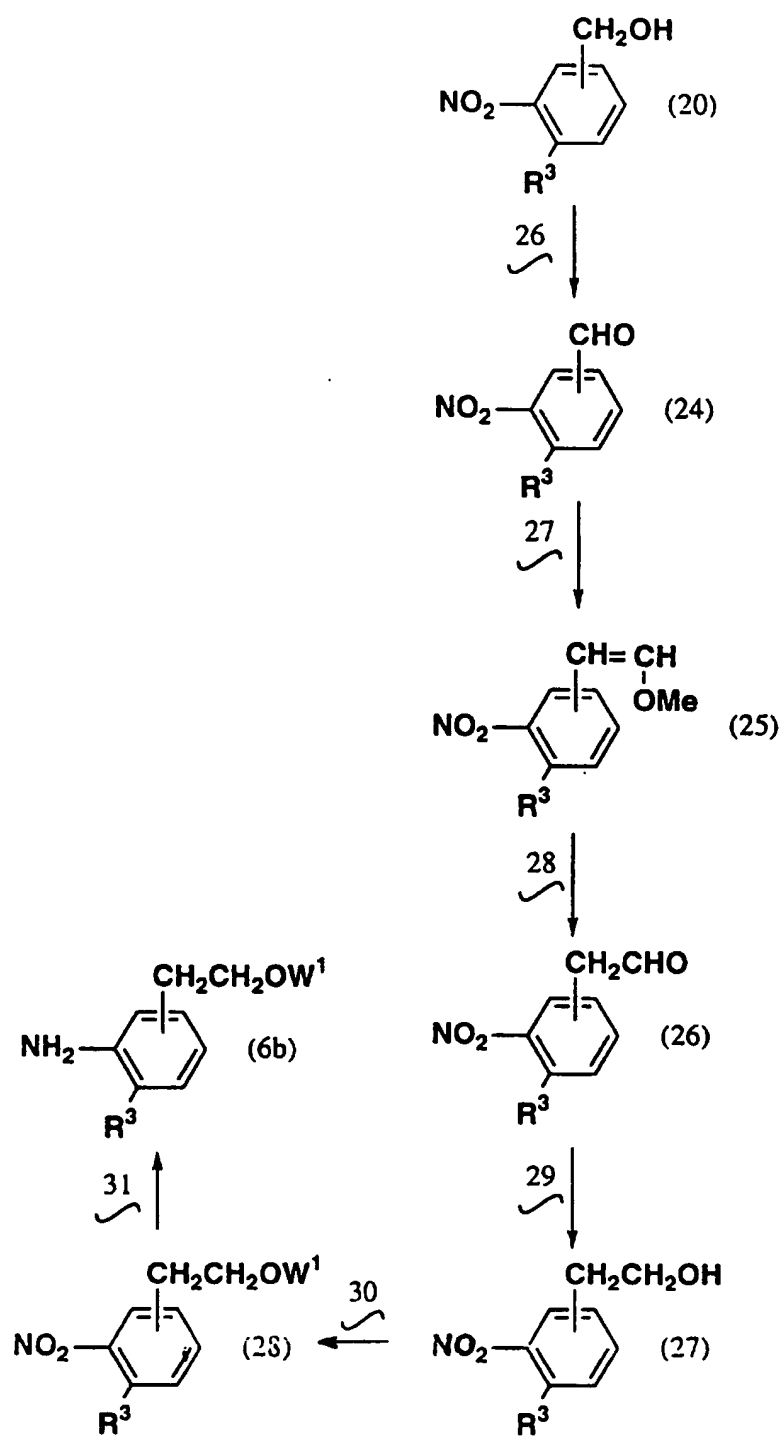
6/



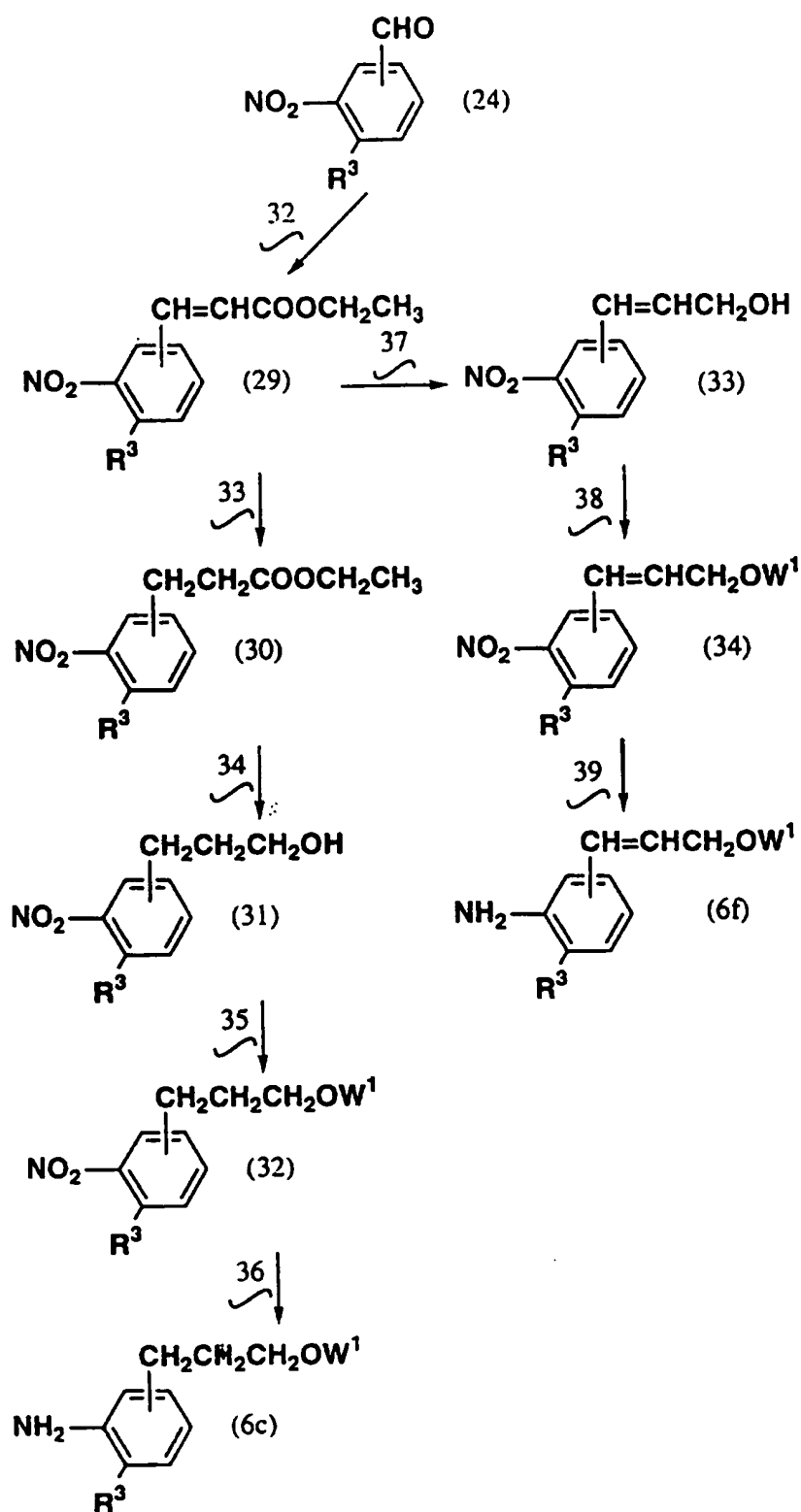
62



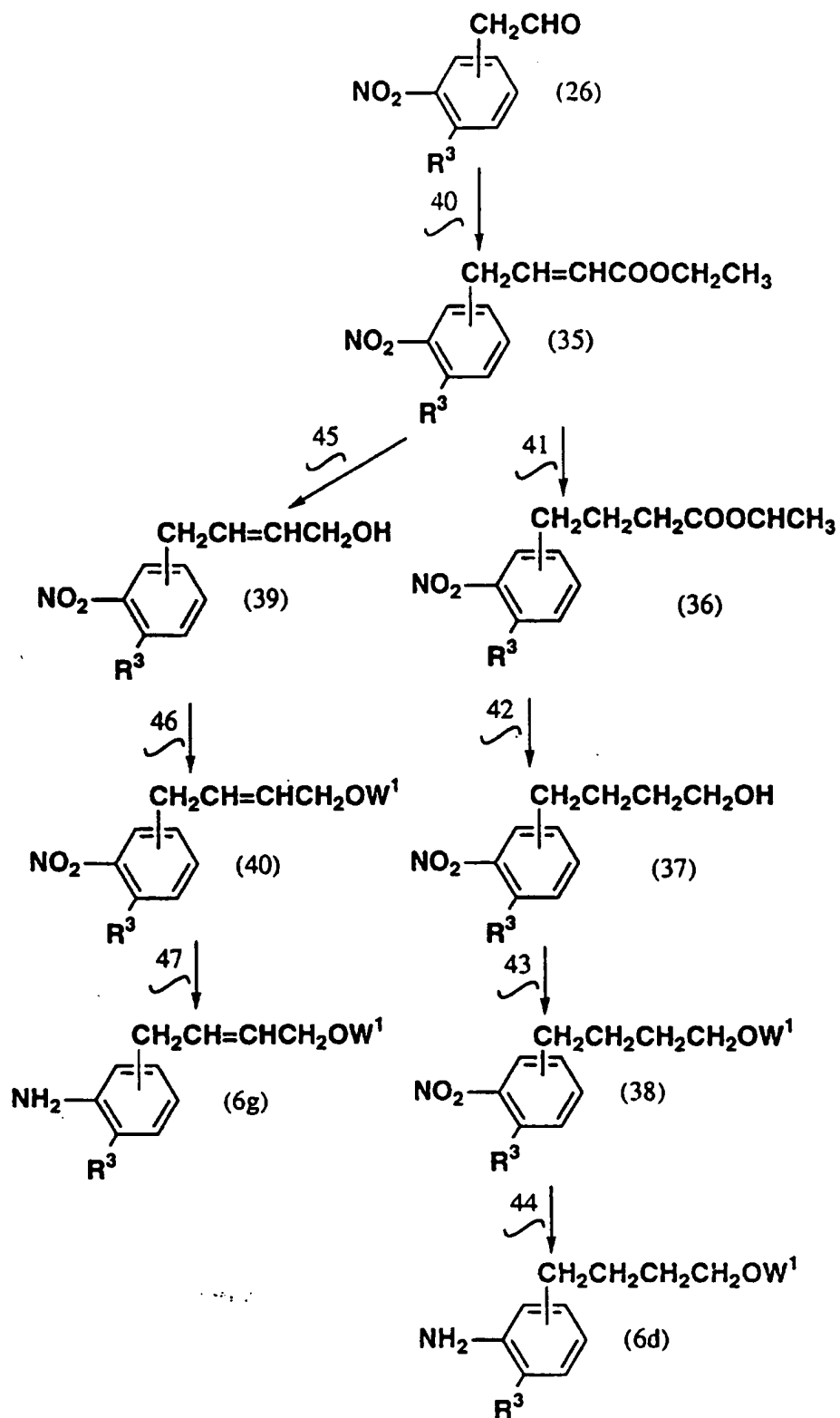


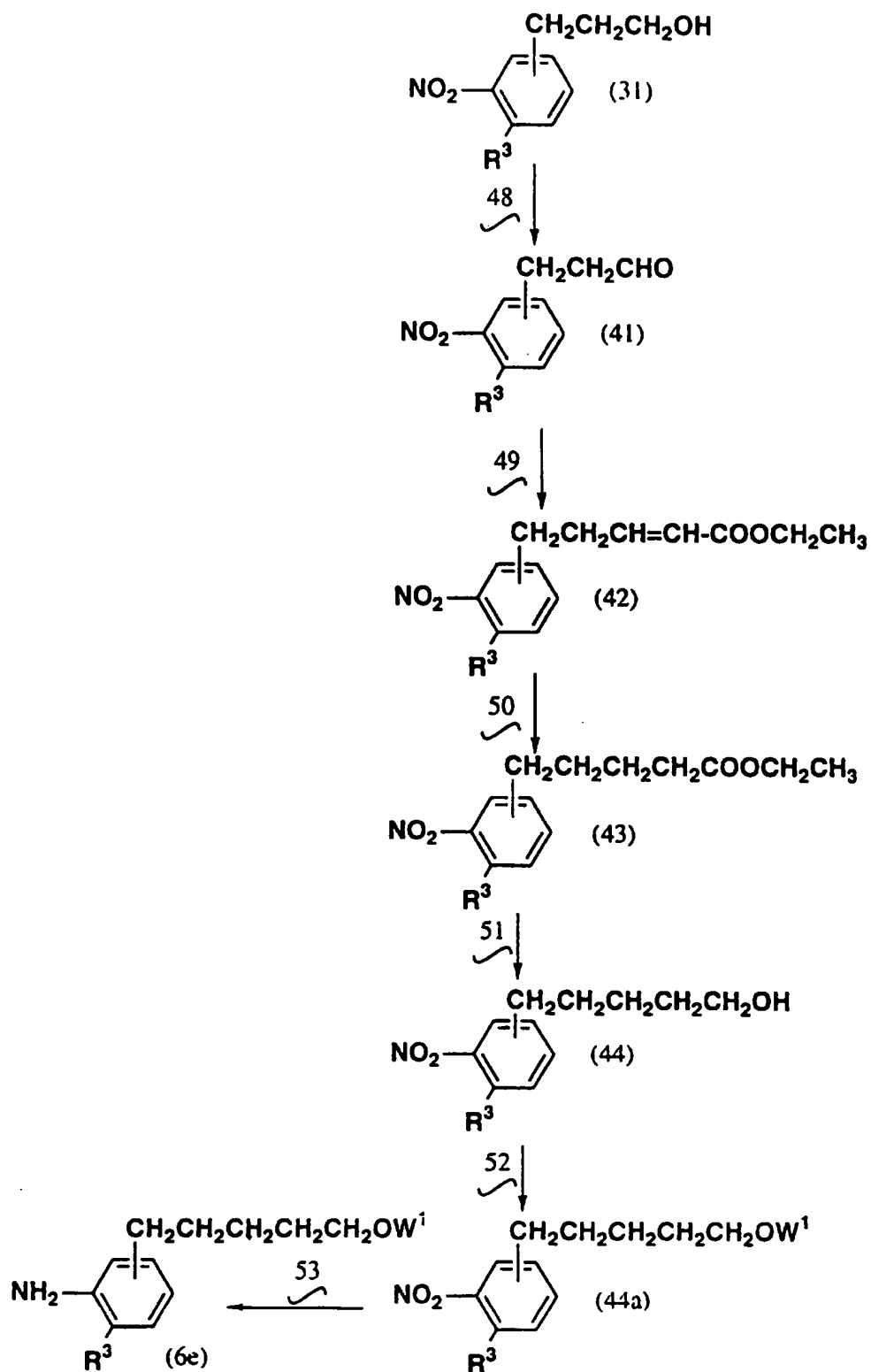


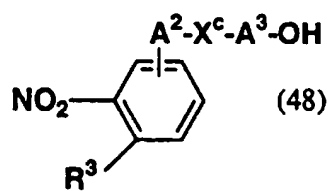
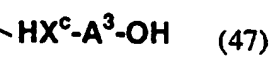
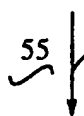
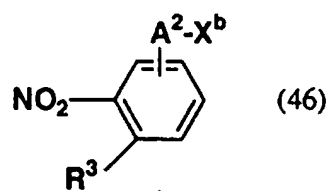
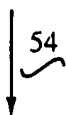
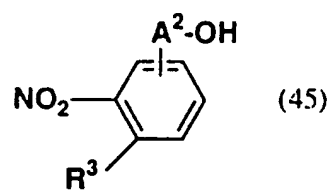
64

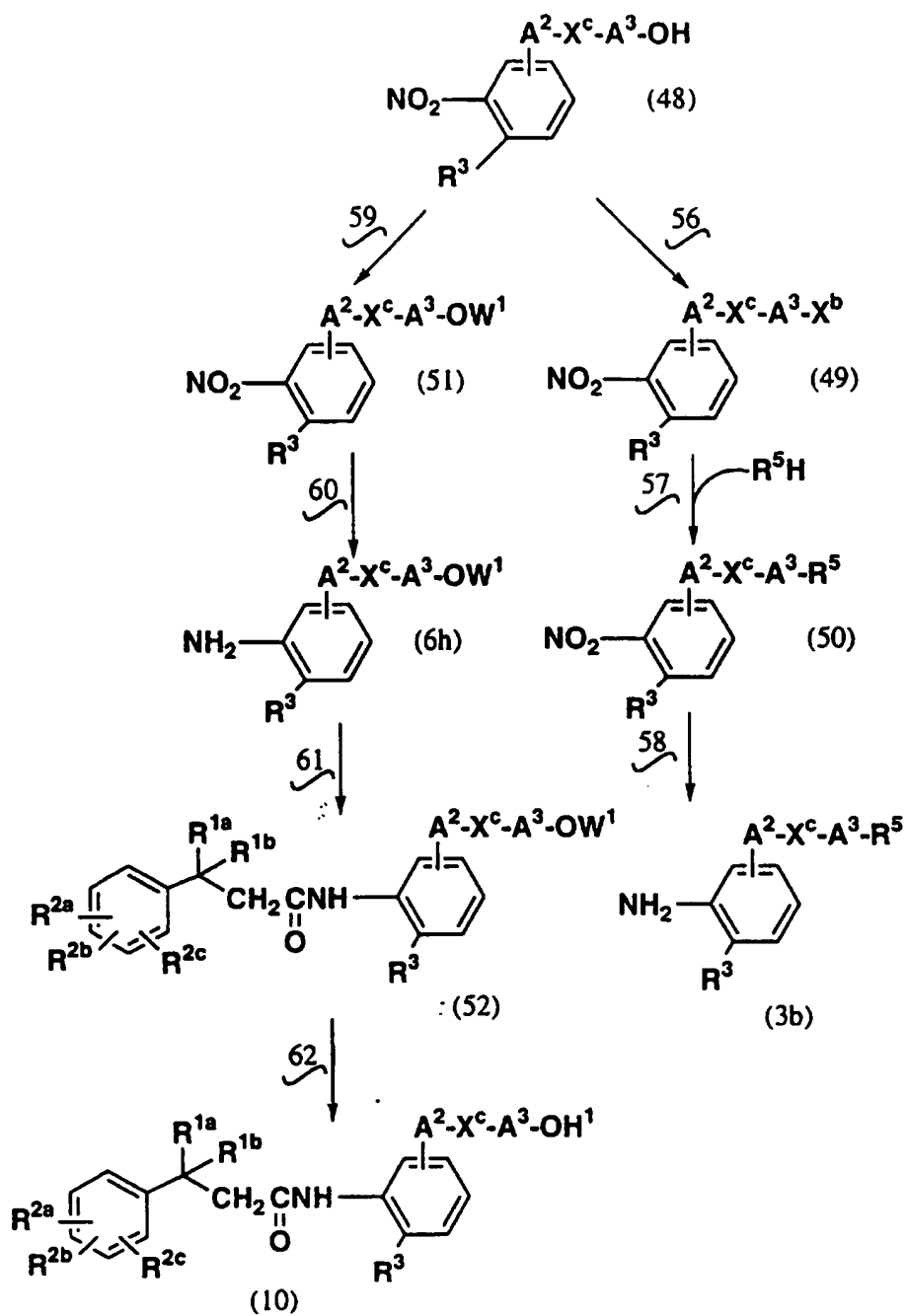


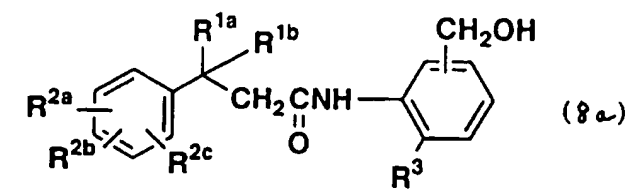
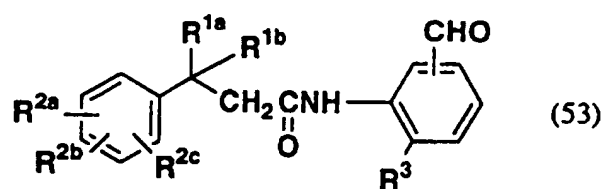
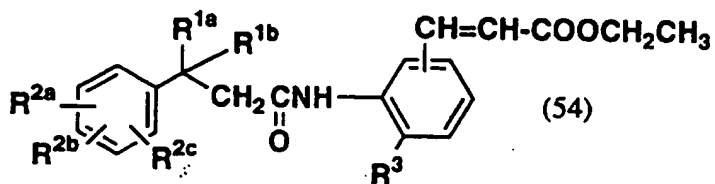
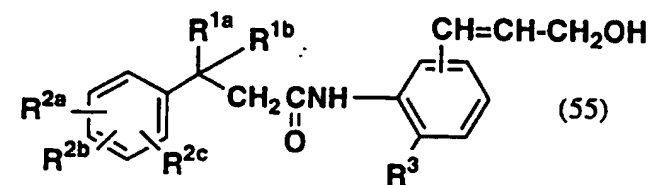
(5)

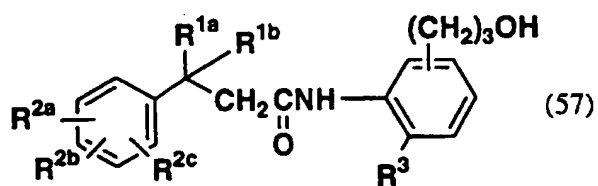
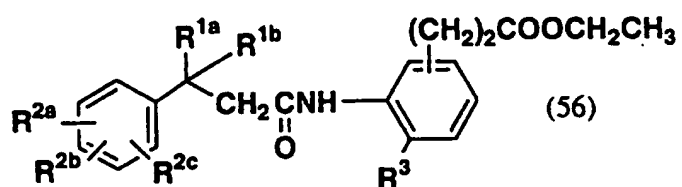
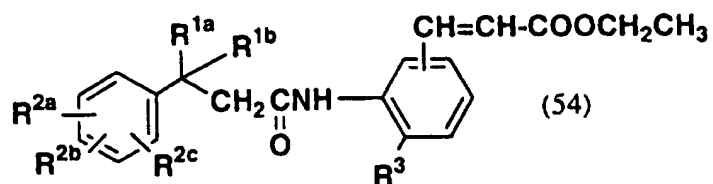






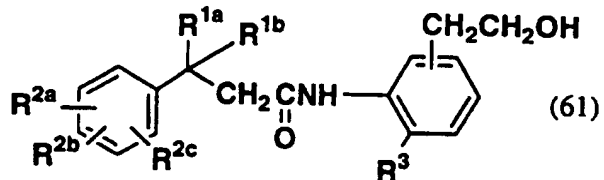
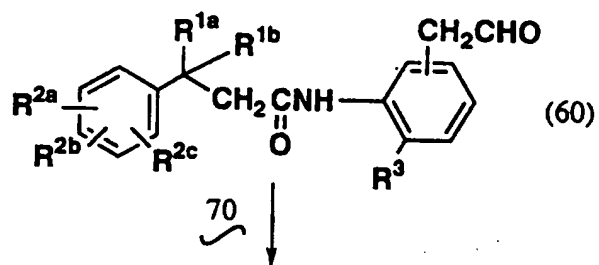
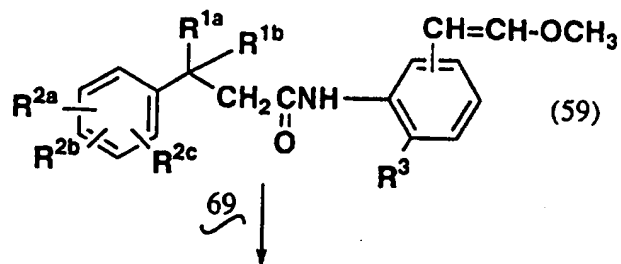
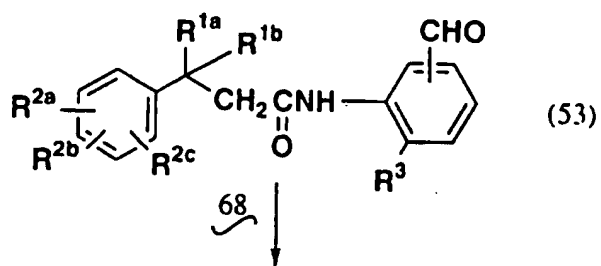


63  
↓64  
↓65  
↓

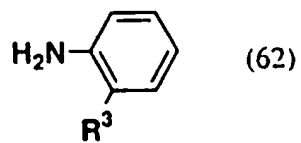




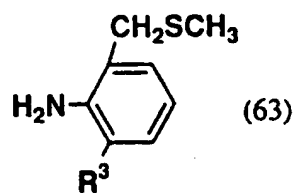
7/



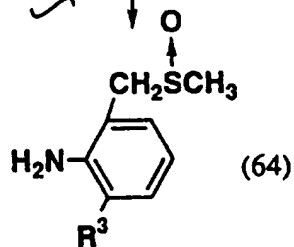
72



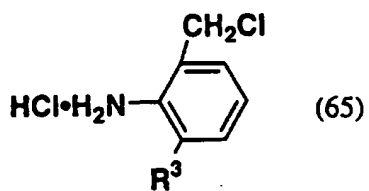
71 ↓



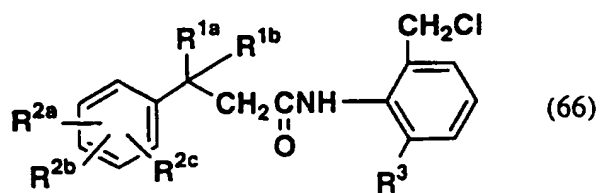
72 ↓



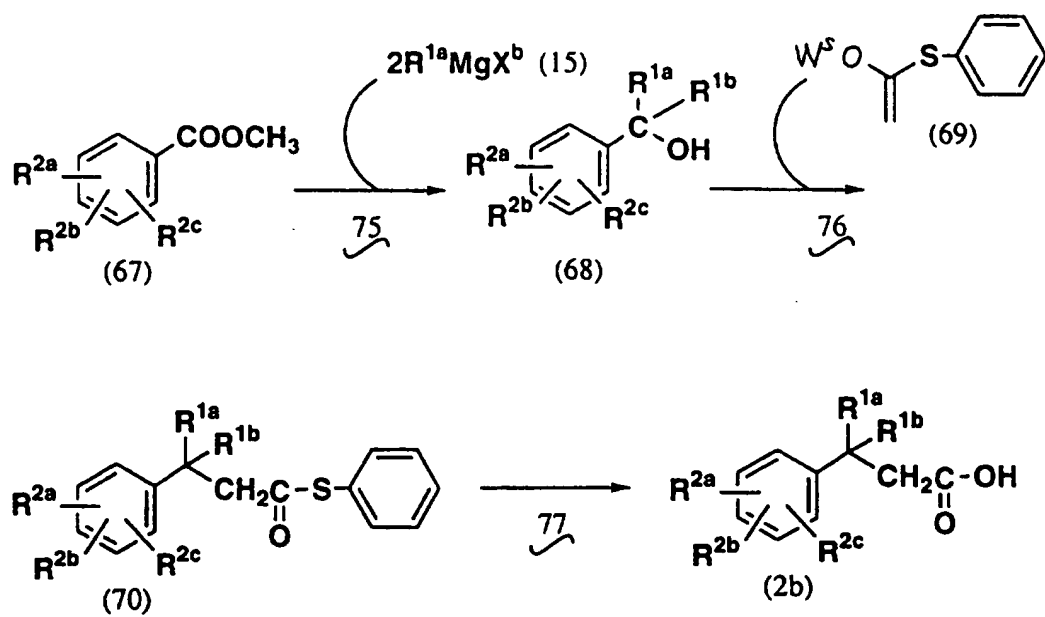
73 ↓



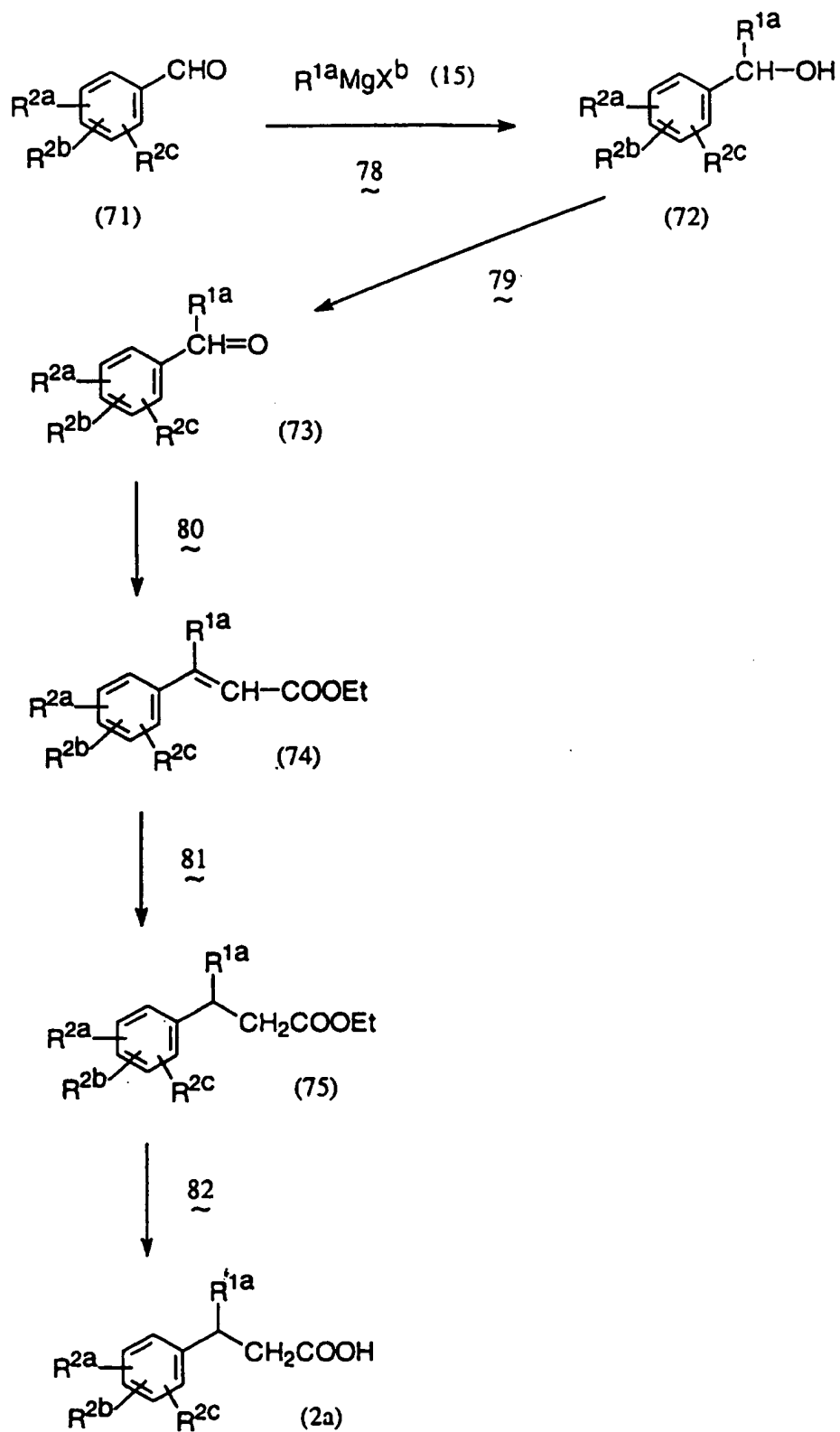
74 ↓

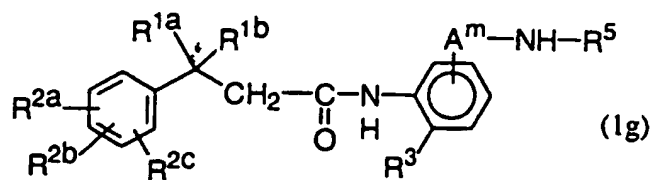
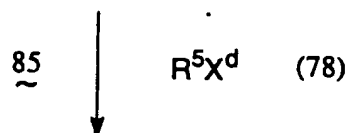
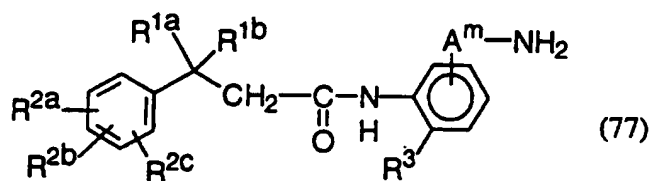
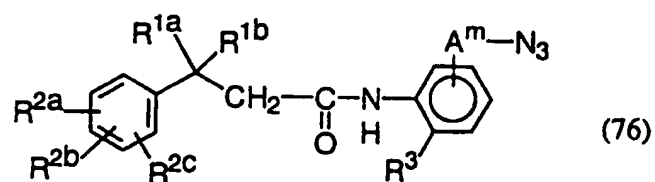
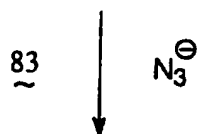
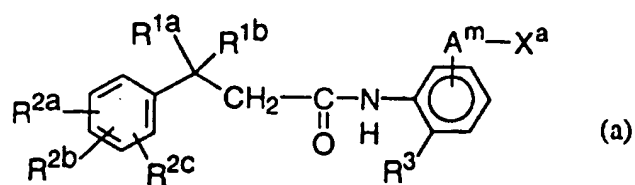


73



74





本発明の化合物は、以下に記載する方法によって製造することができる。

上記工程表において、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及び  $X$  は前述のものと同意義を示し、 $A^m$  は前述の  $A^1$  又は  $A^2$  と同意義を示し、 $W^1$  は水酸基の保護基（好適にはトリアルキルシリル基、特に *tert*-ブチルジメチルシリル基）を示し、 $W^5$  はトリアルキルシリル基（好適にはトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基）を示し、 $X^a$  はアルキルスルホニルオキシ基（好適には、メタンスルホニルオキシ基）、アリールスルホニルオキシ基（好適には、*p*-トルエンスルホニルオキシ基）又はハロゲノ基（好適にはクロロ、プロモ基）を示し、 $X^b$  はハロゲンイオン（好適には、ヨードイオン、プロモイオン）を示し、 $X^c$  は酸素原子又は硫黄原子を示し、 $X^d$  はハロゲノ基（フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード基）又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、 $X^e$  はスルホニル又はスルフィニル基を示し、 $X^f$  は水酸基又はハロゲノ基（好適にはクロロ、プロモ基）を示す。

但し、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$  及び／又は  $R^{2c}$  が水酸基の場合、 $X$  が  $NH$  基の場合には、それぞれ保護された水酸基、保護された  $NH$  基を示す。

#### （第1工程）縮合

本工程は、不活性溶剤中、化合物（2）〔（2a）又は（2b）あるいはそれらの酸ハライド〕に化合物（3）を反応させて、本発明の化合物（Ia）を製造する工程である。 $X^1$  が水酸基の場合には、縮合剤及び塩基を用い、 $X^1$  がハロゲノ基の場合には、塩基を用いる。

##### （1a） $X^1$ が水酸基の場合

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロエタン、ニト

ロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類があげられ、さらに好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）及びエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用される縮合剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルエステルトリフェニルホスフィンのようなアゾジカルボン酸ジ低級アルキルエステルトリフェニルホスフィン類、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)のようなN,N'-ジシクロアルキルカルボジイミド類、2-クロル-1-メチルピリジニウムヨーダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド類、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)のようなジアリールホスホリルアジド類、ジエチルホスホリルクロリドのようなホスホリルクロリド類、N,N'-カルボジイミダゾール(CDI)のようなイミダゾール誘導体、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDAPC)のようなカルボジイミド誘導体があげられ、好適にはDCC、2-クロル-1-メチルピリジニウムヨーダイド、ジエチルホスホリルクロリドである。

使用される塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン及び4-ピロリジノピリジンである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、0乃至150℃であり、好適には25乃至120℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、10分乃至48時間であり、好適には1乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される

。

例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(1b)  $X^1$  がハロゲン基の場合

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類があげられ、好適には芳香族炭化水素類（特にベンゼン）、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）である。

使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]・オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類があげられ、好適にはピリジン、N,N-ジメチルアニリンである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、 $-78$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $-40$ 乃至 $25^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至24時間であり、好適には10分乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

。



例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第2工程及び第3工程) イソシアナート

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(2') [(2a)又は(2b)]に、アジ化ジフェニルホスホリルを反応させて、化合物(4)を経て、化合物(5)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類があげられ、好適には芳香族炭化水素類（特にベンゼン、トルエン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、50乃至150℃であり、好適には70乃至120℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30分乃至24時間であり、好適には1乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、不安定なため、精製せず、そのまま、次の工程に使用する。

#### (第4工程) ウレア化

本工程は、不活性溶剤中、化合物（５）に、化合物（３）を反応させて、化合物（Ｉｂ）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類があげられ、さらに好適には芳香族炭化水素類（特にベンゼン、トルエン）である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、０乃至１５０℃であり、好適には２５乃至１００℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、１０分乃至２４時間であり、好適には１乃至６時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### （第５工程）縮合

本工程は、不活性溶剤中、縮合剤の存在下、化合物（２）に、化合物（６）を反応させて、化合物（７）を製造する工程である。

なお、本工程は、第１工程と同様にして行うことができる。

#### （第６工程）脱保護

本工程は、不活性溶剤中、化合物（７）に、水酸基の脱保護剤（特に、ｔ－ブチルジメチルシリル基の脱保護剤）を反応させて、化合物（８）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するもの

であれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類があげられ、好適には芳香族炭化水素類（特にベンゼン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）及びアルコール類（特にメタノール）である。

使用される保護基がセーブチルジメチルシリル基のようなシリル基を有する場合には、塩酸のような無機酸あるいは、テトラブチルアンモニウム フルオリドのようなフッ素イオンを発生する試薬が用いられる。

使用される保護基がテトラヒドロピラニル基の場合には、塩酸のような無機酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸が用いられる。

使用される保護基がメトキシメチル基の場合には、ジオキサン、メタノール又は酢酸エチルのような有機溶剤に溶解した塩化水素により除去される。

使用される保護基がアセチル基のようなアシル基の場合には、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類が用いられる。反応温度及び反応時間は、試薬等により異なるが、好適には室温乃至50℃で、1乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、エーテルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第7工程) 脱離基の導入

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、化合物(8)に、アルキル又は

アリールスルホニルハライド（好適には、メタンスルホニルクロリド又はp-トルエンスルホニルクロリド）を反応させて、化合物（9）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類があげられ、好適にはハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド、ジクロロエタン）である。

使用される塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンのような有機塩基類があげられ、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-20乃至50℃であり、好適には0乃至25℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至10時間であり、好適には10分乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

また、化合物（9）のX<sup>a</sup>がクロロ基又はブロモ基のような脱離基の場合には、化合物（8）に、トリフェニルホスフィンの存在下、四塩化炭素又は四臭化炭素を反応させることによって、化合物（9）を製造することができる。

使用される溶剤としては反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するもので

あれば特に限定ないが好適には、ベンゼンのような芳香族炭化水素類、メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類があげられ、好適にはテトラヒドロフラン又はメチレンクロリドである。

反応温度は溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常0乃至100℃であり、好適には20乃至50℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度により異なるが、通常5分乃至10時間であり、好適には10分乃至5時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第8工程) 複素環基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(9)に、所望の複素環化合物 $R^6H$ を反応させて、本発明の化合物(Ic)を製造する工程である。なお、本工程では、 $R^5$ の窒素原子上に新たな共有結合が生じる化合物を得ることができる。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられ、好適にはアミド類(特にジメチルホルムアミド)、スルホキシド類(特にジメチルスルホキシド)である。

なお、本工程をヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウムの存在下行うと、反応が

すみやかに完結することがある。

また、複素環化合物は、過剰に用いる。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、0乃至180℃であり、好適には20乃至120℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1乃至24時間であり、好適には2乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第9工程) 複素環基の導入

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、化合物(9)に、所望の複素環化合物 $R^5-SH$ を反応させて、本発明の化合物(I d)を製造する工程である。

使用する溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられ、好適には、アミド類（特にジメチルホルムアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類又はトリエチルアミン、1, 8-ジア

ザビシクロ [5, 4, 0] ウンデクー 7-エン (DBU) などの有機塩基があげられ、好適には水素化ナトリウムである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等によって異なるが、通常 0 乃至 180℃であり、好適には 20 乃至 120℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬等によって異なるが、通常 1 乃至 24 時間であり、好適には 2 乃至 12 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第 10 工程) 硫黄の酸化

本工程は、不活性溶剤中、化合物 (Id) に、酸化剤を反応させて、本発明の化合物 (Ie) を製造する工程である。

使用される溶剤としては、好適には、メチレンクロリド又はクロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類又はメタノール、エタノールのようなアルコール類である。

使用される酸化剤としては、好適には、m-クロロ過安息香酸である。

反応温度及び反応時間は、使用される溶剤、試薬等により異なるが、通常、-20 乃至 60℃ (好適には室温) で、1 乃至 24 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、飽和重曹水、水で順次洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

#### (第 11 工程) エーテル化、チオエーテル化

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、化合物（９）に、化合物（１１）を反応させて、化合物（１０）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類である。

使用される塩基としては、好適には、水素化ナトリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物である。

反応温度及び反応時間は、使用される溶剤、試薬等により異なるが、通常、－２０乃至６０℃（好適には室温）で、１乃至２４時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

#### （第１２工程）脱離基の導入

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、化合物（１０）に、アルキル又はアリールスルホニルハライド（好適には、メタンスルホニルクロリド又はｐ－トルエンスルホニルクロリド）を反応させて、化合物（１２）を製造する工程である。

なお、本工程は、第７工程と同様にして行うことができる。



(第13工程) 複素環基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(12)に、所望の複素環化合物 $R^5H$ を反応させて、本発明の化合物(I f)を製造する工程である。

なお、本工程は、第8工程と同様にして行うことができる。

(第14工程) Knoevenagel 反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基及び酸触媒の存在下、化合物(13)に、マロン酸ジエステルを反応させて、化合物(14)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類(特にベンゼン)である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、ピロリジン、ピペリジンのような2級アミン類である。

使用される酸としては、通常の反応において酸として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、安息香酸、酢酸のような有機カルボン酸である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、50乃至150℃であり、好適には80乃至120℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1乃至24時間であり、好適には1乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

### (第15工程) グリニャール反応

本工程は、不活性溶剤中、化合物(14)に、化合物(15)のグリニャール試薬を反応させて、化合物(16)を製造する工程である。使用される溶剤としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類(特にジエチルエーテル)が好適である。

反応温度は、好適には、0℃乃至40℃である。

反応時間は化合物、反応温度等により異なるが、好適には10分乃至2時間である。

その後、たとえば、反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、水洗乾燥後、抽出液より溶剤を留去することによって得られる。

所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

なお、本工程においては、ヨウ化銅(I)の存在下、反応を行うと、収率の向上が見られる場合がある。

### (第16工程) 加水分解

本工程は、不活性溶剤中、化合物(16)を加水分解し、化合物(17)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適にはメタノール、エタノールのようなアルコール類；アルコールと水の混合溶媒である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物もしくはアルカリ土類金属水酸化物があげられ、好適には水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、0乃至150℃であ

り、好適には25乃至100℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、30分乃至24時間であり、好適には1乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応液を塩酸のような酸を用いて酸性にし、エーテルのような水と混合しない有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することにより目的化合物を得ることができる。

#### (第17工程) 脱炭酸

本工程は、不活性溶剤中、化合物(17)を加熱することにより、化合物(2a)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類(特にキシレン)である。

反応温度は、原料等により異なるが、通常、50乃至200℃であり、好適には70乃至150℃である。

反応時間は、溶剤、原料、反応温度等により異なるが、通常、30分乃至24時間であり、好適には1時間乃至10時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は溶媒を留去することにより、採取される。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第18工程) Wittig反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(13)に、2-ジエトキシホスホリル酢酸エチルエステルのようなウィティッヒーホーナー試薬を反応させて、化合物(18)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホス

ホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられ、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）、アミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には、水素化ナトリウム、水素化リチウムのような金属水素化物があげられる。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、 $-20$ 乃至 $120^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0$ 乃至 $80^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、 $10$ 分乃至 $48$ 時間であり、好適には $1$ 乃至 $24$ 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### （第19工程）グリニャール反応

本工程は、不活性溶剤中、ヨウ化銅のような銅イオンを生じる化合物の存在下、化合物（18）に、化合物（15）のグリニャール試薬を反応させて、化合物（19）を製造する工程である。なお、本工程は、第15工程と同様にして行うことができる。

#### （第20工程）加水分解

本工程は、不活性溶剤中、化合物（19）を加水分解し、化合物（2a）を製造する工程である。

なお、本工程は、第16工程と同様にして行うことができる。

#### （第21工程）保護基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物（20）に、水酸基の保護剤（好適にはトリアルキルシリルハライド、特にトリブチルジメチルシリルクロリド）を反応させて、化合物（21）を製造する工程である。

保護基の導入方法については、"Protective Group in Organic Synthesis, 2nd edition", T.W.Greene & P.G.M.Wuts; John Wiley and Sons, Inc., New York (1991)に記載の方法と同様にして行うことができる。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類があげられ、好適にはハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）、エーテル類（特にテトラヒドロフランである）及びアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-20乃至100℃であり、好適には0乃至50℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、10分乃至48時間であり、好適には30分乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### （第22工程）ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物（21）に、還元剤を反応させて、化合物（6a）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類；水があげられ、好適にはアルコール類である。

使用される還元剤としては、亜鉛／酢酸、鉄／塩酸又は錫／塩酸があげられ、好適には亜鉛／酢酸である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、 $-20$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、 $10$ 分乃至 $24$ 時間であり、好適には $20$ 分乃至 $12$ 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物をアルカリ性とし、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第23工程) 脱離基の導入

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、化合物(20)に、アルキル又はアリアルスルホニルハライド(好適には、メタンスルホニルクロリド又はp-トルエンスルホニルクロリド)を反応させて、化合物(22)を製造する工程である。

なお、本工程は、第7工程と同様にして行うことができる。

また、本工程で得られた化合物(22)をヨウ化ナトリウムとアセトン中、反応させ、ヨウ化物とし、それを次の第24工程で用いることが可能である。

#### (第24工程) 複素環基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(22)に、所望の複素環化合物 $\text{R}^5\text{H}$ を反応させて、化合物(23)を製造する工程である。なお、本工程は、第8工程

と同様にして行うことができる。

(第25工程) ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(23)に、還元剤を反応させて、化合物(3a)を製造する工程である。

なお、本工程は、第22工程と同様にして行うことができる。

(第26工程) ベンジルアルコールの酸化

本工程は、不活性溶剤中、化合物(20)に、酸化剤を反応させて、化合物(24)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類があげられ、好適にはハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）又はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。使用される酸化剤としては、通常、酸化反応に使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、二酸化マンガンのような酸化マンガソ類；無水クロム酸-ピリジン錯体のようなクロム酸化合物；DMSO酸化に使用される試薬類（ジメチルスルホキシドとジシクロヘキシルカルボジイミド、オキザリルクロリド、無水酢酸若しくは五酸化燐との錯体又はピリジン-無水硫酸の錯体）があげられる。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-60乃至40℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、1乃至16時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により

除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第27工程) Wittig反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(24)及びメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドを用いて、化合物(25)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類(特にテトラヒドロフラン)が好適である。

使用される塩基としては、*n*-ブチルリチウムが好適である。

反応温度は、好適には、10℃乃至40℃である(但し、*n*-ブチルリチウムを加える際は0乃至5℃である)。

反応時間は化合物、反応温度等により異なるが、好適には1乃至5時間である。

反応終了後、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られる。

所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第28工程) 加水分解

本工程は、不活性溶剤中、化合物(25)に、酸を反応させて、化合物(26)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類(特にテトラヒドロフラン)が好適である。



使用される酸としては、塩酸が好適である。

反応温度は、通常10℃乃至100℃であり、好適には、30℃乃至80℃である。

反応時間は化合物、反応温度等により異なるが、好適には1乃至24時間である。

反応終了後、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水洗し、乾燥後、溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。 所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第29工程) アルデヒドの還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(26)に、還元剤を反応させて、化合物(27)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタン、のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類があげられ、好適にはアルコール類（特にメタノール）及びエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用される還元剤としては、好適には水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ジイソブチルアルミニウムある。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、-78乃至50℃であり、好適には-60乃至25℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至24時間であり、好適には10分乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により

除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第30工程) 保護基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(27)に、水酸基の保護剤(好適にはトリアルキルシリルハライド、特にセーブチルジメチルシリルクロリド)を反応させて、化合物(28)を製造する工程である。

なお、本工程は、第21工程と同様にして行うことができる。

#### (第31工程) ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(28)に、還元剤を反応させて、化合物(6b)を製造する工程である。

なお、本工程は、第22工程と同様にして行うことができる。

### (第32工程) Wittig反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(24)に、2-ジエトキシホスホリル酢酸エチルエステルのようなウィティッヒーホーナー試薬を反応させて、化合物(29)を製造する工程である。

なお、本工程は第18工程と同様にして行うことができる。

### (第33工程) 二重結合の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(29)に、還元剤を反応させて、化合物(30)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、メタノール、エタノールのようなアルコール類(特にエタノール)又はジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類が好適である。

使用される還元剤としては、水素(Pdを触媒として用いる)が好適である。

反応温度は、好適には、10℃乃至80℃である。

反応時間は化合物、反応温度等により異なるが、好適には1乃至10時間である。

反応終了後、たとえば触媒を濾去し、溶剤を留去することによって得られる。

所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により単離精製することもできる。

### (第34工程) エステルの還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(30)に、還元剤を反応させて、化合物(31)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類があげられ、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)、アルコール類(特にメタノール)である。

使用される還元剤としては、好適には、水素化ホウ素ナトリウム及び水素化ジイソブチルアルミニウムである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、 $-20$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0$ 乃至 $80^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、 $10$ 分乃至 $24$ 時間であり、好適には $1$ 乃至 $10$ 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第35工程) 保護基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(31)に、水酸基の保護剤(好適にはトリアルキルシリルハライド、特にメープチルジメチルシリルクロリド)を反応させて、化合物(32)を製造する工程である。

なお、本工程は、第21工程と同様にして行うことができる。

#### (第36工程) ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(32)に、還元剤を反応させて、化合物(6c)を製造する工程である。

なお、本工程は、第22工程と同様にして行うことができる。

#### (第37工程) エステルの還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(29)に、還元剤を反応させて、化合物(33)を製造する工程である。

なお、本工程は、第34工程と同様にして行うことができる。

#### (第38工程) 保護基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(33)に、水酸基の保護剤(好適にはトリアルキルシリルハライド、特にメープチルジメチルシリルクロリド)を反応させ

て、化合物（３４）を製造する工程である。

なお、本工程は、第２１工程と同様にして行うことができる。

（第３９工程）ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物（３４）に、還元剤を反応させて、化合物（６ｆ）を製造する工程である。

なお、本工程は、第２２工程と同様にして行うことができる。

（第４０工程）Wittig反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物（２６）に、２－ジエトキシホスホリル酢酸エチルエステルのようなウィティッヒーホーナー試薬を反応させて、化合物（３５）を製造する工程である。

なお、本工程は、第３２工程と同様にして行うことができる。

（第４１工程）二重結合の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物（３５）に、還元剤を反応させて、化合物（３６）を製造する工程である。

なお、本工程は、第３３工程と同様にして行うことができる。

（第４２工程）エステルの還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物（３６）に、還元剤を反応させて、化合物（３７）を製造する工程である。

なお、本工程は、第３４工程と同様にして行うことができる。

（第４３工程）保護基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物（３７）に、水酸基の保護剤（好適にはトリアルキルシリルハライド、特にｔ－ブチルジメチルシリルクロリド）を反応させて、化合物（３８）を製造する工程である。

なお、本工程は、第２１工程と同様にして行うことができる。

（第４４工程）ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物（３８）に、還元剤を反応させて、化合物（６ｄ）を製造する工程である。

なお、本工程は、第２２工程と同様にして行うことができる。

(第45工程) エステルの還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(35)に、還元剤を反応させて、化合物(39)を製造する工程である。

なお、本工程は、第34工程と同様にして行うことができる。

(第46工程) 保護基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(39)に、水酸基の保護剤(好適にはトリアルキルシリルハライド、特にトリーブチルジメチルシリルクロリド)を反応させて、化合物(40)を製造する工程である。

なお、本工程は、第21工程と同様にして行うことができる。

(第47工程) ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(40)に、還元剤を反応させて、化合物(6g)を製造する工程である。

なお、本工程は、第22工程と同様にして行うことができる。

(第48工程) アルコールの酸化

本工程は、不活性溶剤中、化合物(31)に、酸化剤を反応させて、化合物(41)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸エチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類があげられ、好適にはハロゲン化炭化水素類(特にメチレンクロリド)又はエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

使用される酸化剤としては、通常、酸化反応に使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、無水クロム酸-ピリジン錯体のようなクロム酸化合物；DMSO酸化に使用される試薬類(ジメチルスルホキシドとジシクロヘキシルカルボジイミド、オキザリルクロリド、無水酢酸若しくは五酸化燐との錯体又はピリジン-無水硫酸の錯体)があげられる。

．反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、 $-60$ 乃至 $40^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、 $1$ 乃至 $16$ 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第49工程) Wittig反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(41)に、2-ジエトキシホスホリル酢酸エチルエステルのようなウィティッヒーホーナー試薬を反応させて、化合物(42)を製造する工程である。

なお、本工程は、第32工程と同様にして行うことができる。

#### (第50工程) 二重結合の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(42)に、還元剤を反応させて、化合物(43)を製造する工程である。

なお、本工程は、第33工程と同様にして行うことができる。

#### (第51工程) エステルの還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(43)に、還元剤を反応させて、化合物(44)を製造する工程である。

なお、本工程は、第34工程と同様にして行うことができる。

#### (第52工程) 保護基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(44)に、水酸基の保護剤(好適にはトリアルキルシリルハライド、特に $\text{t}$ -ブチルジメチルシリルクロリド)を反応させ

て、化合物(44a)を製造する工程である。

なお、本工程は、第21工程と同様にして行うことができる。

(第53工程) ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(44a)に、還元剤を反応させて、化合物(6e)を製造する工程である。

なお、本工程は、第22工程と同様にして行うことができる。

(第54工程) 脱離基の導入

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、化合物(45)に、アルキル又はアリールスルホニルハライド(好適には、メタンスルホニルクロリド又はp-トルエンスルホニルクロリド)を反応させて、化合物(46)を製造する工程である。

なお、本工程は、第7工程と同様にして行うことができる。

(第55工程) エーテル化、チオエーテル化

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、化合物(46)に、化合物(47)を反応させて、化合物(48)を製造する工程である。

なお、本工程は、第11工程と同様にして行うことができる。

(第56工程) 脱離基の導入(スルフォニル又はハロゲノ化)

本工程は、不活性溶剤中、塩基触媒の存在下、化合物(48)に、アルキル又はアリールスルホニルハライド(好適には、メタンスルホニルクロリド又はp-トルエンスルホニルクロリド)を反応させて、化合物(49)を製造する工程である。

なお、本工程は、第7工程と同様にして行うことができる。

(第57工程) 複素環基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(49)に、所望の複素環化合物 $R^5H$ を反応させて、化合物(50)を製造する工程である。

なお、本工程は、第8工程と同様にして行うことができる。

(第58工程) ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(50)に、還元剤を反応させて、化合物(



3 b) を製造する工程である。

なお、本工程は、第22工程と同様にして行うことができる。

(第59工程) 保護基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(48)に、水酸基の保護剤(好適にはトリアルキルシリルハライド、特にトリーブチルジメチルシリルクロリド)を反応させて、化合物(51)を製造する工程である。

なお、本工程は、第21工程と同様にして行うことができる。

(第60工程) ニトロ基の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(51)に、還元剤を反応させて、化合物(6h)を製造する工程である。

なお、本工程は、第22工程と同様にして行うことができる。

(第61工程) 縮合

本工程は、不活性溶剤中、縮合剤の存在下、化合物(6h)に、化合物(2)を反応させて、化合物(52)を製造する工程である。

なお、本工程は、第1工程と同様にして行うことができる。

(第62工程) 脱保護

本工程は、不活性溶剤中、化合物(52)に、水酸基の脱保護剤(特に、トリーブチルジメチルシリル基の脱保護剤)を反応させて、化合物(10)を製造する工程である。

なお、本工程は、第6工程と同様にして行うことができる。

(第63工程) アルコール酸化

本工程は、不活性溶剤中、化合物(8a)に、酸化剤を反応させて、化合物(53)を製造する工程である。

なお、本工程は、第26工程と同様にして行うことができる。

(第64工程) Wittig反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(53)に、2-ジエトキシホスホリル酢酸エチルエステルのようなウィティッヒーホーナー試薬を反応させて、化合物(54)を製造する工程である。

なお、本工程は、第32工程と同様にして行うことができる。

(第65工程) エステルの還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(54)に、還元剤を反応させて、化合物(55)を製造する工程である。

なお、本工程は、第34工程と同様にして行うことができる。

(第66工程) 二重結合の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(54)に還元剤を反応させて、化合物(56)を製造する工程である。

なお、本工程は、第33工程と同様にして行うことができる。

(第67工程) エステルの還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(56)に還元剤を反応させて、化合物(57)を製造する工程である。

なお、本工程は、第34工程と同様にして行うことができる。

(第68工程) Wittig反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(53)及びメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドを用いて、化合物(59)を製造する工程である。

なお、本工程は、第27工程と同様にして行うことができる。

(第69工程) 加水分解

本工程は、不活性溶剤中、化合物(59)に酸を反応させて、化合物(60)を製造する工程である。

なお、本工程は、第28工程と同様にして行うことができる。

(第70工程) アルデヒドの還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(60)に、還元剤を反応させて、化合物(61)を製造する工程である。

なお、本工程は、第29工程と同様にして行うことができる。

(第71工程) アルキル化

本工程は、不活性溶剤中、N-クロロコハク酸イミドの存在下、化合物(62)

）と、ジメチルスルフィドを反応させ、さらにトリエチルアミノのような有機塩基で処理することによって、化合物（63）を製造する方法である。

使用される溶剤としては、メチレンクロリド又はクロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類である。

反応温度及び反応時間は、使用される溶剤、試薬等により異なるが、通常、－20乃至60℃で、1乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、メチレンクロリドのような水と混和しない有機溶剤を加え、飽和重曹水、水で順次洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

#### （第72工程）酸化

本工程は、不活性溶剤中、化合物（63）に、酸化剤を反応させて、化合物（64）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、好適には、メチレンクロリド又はクロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類又はメタノール、エタノールのようなアルコール類である。

使用される酸化剤としては、好適にはm-クロロ過安息香酸である。

反応温度及び反応時間は、使用される溶剤、試薬等により異なるが、通常、－20乃至60℃（好適には室温）で、1乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、飽和重曹水、水で順次洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

#### （第73工程）クロル化

本工程は、不活性溶剤中、化合物（64）に、ハロゲン化水素を反応させて、化合物（65）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、メチレンクロリド、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類である。

使用されるハロゲン化水素としては、塩化水素、臭化水素である。

反応温度及び反応時間は、使用される溶剤、試薬等により異なるが、通常、-20乃至60℃（好適には室温）で、1乃至24時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば沈殿した目的化合物を濾取することによって得られる。

#### （第74工程）縮合

本工程は、不活性溶剤中、化合物（2）に、化合物（65）を反応させて、化合物（66）を製造する方法である。

なお、本工程は、第1工程（1b）と同様にして行うことができる。

#### （第75工程）グリニャール反応

本工程は、不活性溶剤中、化合物（67）に、グリニャール試薬（15）を反応させて、化合物（68）を製造する工程である。

なお、本工程は第15工程と同様にして行うことができる。

#### （第76工程）アルキル化反応

本工程は、不活性溶剤中、化合物（68）に、化合物（69）を酸触媒存在下、反応させて、化合物（70）を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適にはメチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類であり、好適にはメチレンクロリド又はテトラヒドロフランである。

使用される酸としては、通常の反応において、酸として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、三フッ化ホウ素エーテル錯体、四塩化チタン、

塩化亜鉛、四塩化スズのようなルイス酸又はトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステルであり、好適には、三フッ化ホウ素エーテル錯体及びトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステルである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常 $-40$ 乃至 $80^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $0$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常 $10$ 分乃至 $5$ 時間であり、 $30$ 分乃至 $2$ 時間である。

例えば、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒で抽出し、有機層を水洗し、無水乾燥マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第77工程) 加水分解

本工程は、不活性溶剤中、化合物(70)を加水分解し、化合物(2b)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであればとくに限定はないが、好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類；アルコールと水の混合溶剤である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物若しくはアルカリ土類金属水酸化物があげられ、好適には、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムである。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常 $0$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ であり、好適には、 $25$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常 $10$ 分乃至 $24$ 時間であり、 $15$ 分乃至 $10$ 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される

。例えば、反応液を塩酸のような酸を用いて酸性にし、エーテルのような水と混和しない有機溶剤で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することにより得ることができる。

(第78工程) グリニャール反応

本工程は、不活性溶剤中、グリニャール試薬(15)とアルデヒド誘導体(71)を反応させて、化合物(72)を製造する工程である。

なお、本工程は第15工程と同様にして行うことができる。

(第79工程) 酸化反応

本工程は、化合物(72)を酸化し、化合物(73)を製造する工程である。

なお、本工程は第26工程と同様にして行うことができる。

(第80工程) Wittig反応

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(73)に、2-ジエトキシホスホリル酢酸エチルエステルのようなウィティッヒ-ホーナー試薬を反応させて、化合物(74)を製造する方法である。

なお、本工程は第32工程と同様にして行うことができる。

(第81工程) 二重結合の還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(74)に還元剤を反応させて、化合物(75)を製造する工程である。

なお、本工程は第33工程と同様にして行うことができる。

(第82工程) 加水分解

本工程は、不活性溶剤中、化合物(75)を加水分解し、化合物(2a)を製造する工程である。

なお、本工程は第16工程と同様にして行うことができる。

(第83工程) 窒素官能基の導入

本工程は、不活性溶剤中、化合物(9)とアジ化ナトリウムなどのアジド化試薬を反応させて、化合物(76)を製造する工程である。

使用される溶剤としてはN,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホ

ホルムアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類である。

反応温度は通常0乃至50℃で、好適には室温である。反応時間は試薬、温度等により異なるが、通常1乃至10時間で、好適には1乃至3時間である。

#### (第84工程) 還元

本工程は、不活性溶剤中、化合物(76)に還元剤を反応させて、化合物(77)を製造する工程である。

なお、本工程は第22工程と同様にして行うことができる。

また、本反応はアセトン中、亜鉛／塩酸を還元剤として用いることによっても達成される。

#### (第85工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(77)とヘテロ環部分に脱離基を有する化合物(78)を反応させて、化合物(1g)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドのようなアミド類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類があげられ、好適にはアルコール類（特にエタノール、プロパノール）、アミド類（特にジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド）である。

反応温度は、溶剤、原料、試薬等により異なるが、通常、0乃至150℃であり、好適には25乃至100℃である。

反応時間は、溶剤、原料、試薬、反応温度等により異なるが、通常、10分乃至48時間であり、好適には1時間乃至2時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従い、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物に、酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒を加え、

水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び／又は $R^{2c}$ が保護された水酸基、Xが保護されたNH基を示す場合には、さらに脱保護反応を行うことにより、本発明の化合物を得ることができる。脱保護反応は、目的物の他の官能基に影響を与えない限り、通常、用いられる脱保護の方法に準じて行われる。

また化合物にアミノ基又はイミダゾール、ベンズイミダゾールのような塩基性の窒素原子を含むヘテロ環が存在する場合には以下のようにして、塩酸塩のような無機酸塩、マレイン酸塩のような有機酸塩を調製することができる。

塩基性の窒素原子を含むヘテロ環を有する化合物を溶媒に溶解し、対応する酸を1乃至10当量加え生成した沈殿を濾取するか、又は単に溶媒を留去することによって得ることができる。必要ならばこのようにして得られた塩はさらに再沈殿又は再結晶により精製することができる。

使用される溶剤としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類；酢酸エチル、酢酸メチルのようなエステル類；メチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類である。

得られた塩は水及び水に可溶な有機溶剤（例えば、ジオキサン、ジメトキシエタン、メタノール、イソプロピルアルコール）との混合溶剤に溶解し、そのまま凍結乾燥するか、有機溶剤を留去した後、凍結乾燥することによって粉末又は泡状の塩を得ることができる。

本発明の化合物は優れたACAT阻害活性を示した。また、経口吸収性も高く、毒性も少なかった。従って、動脈硬化症の治療剤及び／又は予防剤として有用



である。

以下に、本発明の効果を試験例を用いて、具体的に説明する。

(試験例)

(方法)

$\beta$ -Very low density lipoprotein( $\beta$ -VLDL)の調製: 2%コレステロール食を2週間負荷した日本白色種ウサギを1晩絶食し、EDTA(最終濃度、5mM)を抗凝固剤として採血を行なった。得られた血漿より、Hatch およびLees等の方法[Hatch, FT. and Lees, RS., Adv. Lipid Res., 6, 1-68, 1968]に従い $\beta$ -VLDL ( $d < 1.006 \text{ g/ml}$ )を調製し、150mM NaClを含む10mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)により透析して(4℃)実験に使用した。

マクロファージの調製: マクロファージ(M $\phi$ )を、Edelson およびCohn等の方法[Edelson, P.J. and Cohn, Z.A., 1976, in IN VITRO Methods in Cell-Mediated and Tumor Immunity, eds. Bloon, BR and David, JR., (Academic, New York), 330-340.]に従い無刺激の雌DDY マウス(体重20-30g)の腹腔より生理食塩水(PBS)を用いて集めた。これらをプールし、4℃、400Xgで10分間遠心分離することによりM $\phi$ を集めた後、同じ操作を用いてPBSで1度洗浄を行なった。M $\phi$ を10%(vol/vol)子牛血清(FCS), penicillin(100 units/ml)およびstreptomycin(100  $\mu$ g/ml)を含むDulbecco's modified Eagle's 培地(DMEM)に、細胞数が $3 \times 10^6 \text{ cells/ml}$ になるように懸濁した。細胞懸濁液、1mlずつを35 $\times$ 10mmのプラスチックのペトリ皿に接種し、CO<sub>2</sub> インキュベーター(5% CO<sub>2</sub>/95% air)に移し、37℃で2時間培養を行なった。PBSで2度洗浄を行なった後、実験に使用した。

M $\phi$ におけるACAT阻害活性の測定: M $\phi$ におけるACAT阻害活性はBrown等の方法[Brown, MS., Goldstein J.L., Krieger, M., Ho, YK. and Anderson, RGW. (1979) J. Cell Biol., 82, 597-613.]に従って測定した。 $\beta$ -VLDL(最終濃度50  $\mu$ g/mlコレステロール)、[<sup>14</sup>C]oleate/アルブミン(最終濃度: 0.2mMオレイン酸、0.6mg/mlアルブミン)およびエタノールに溶解した試験化合物をM $\phi$ に添加した後、CO<sub>2</sub> インキュベーターで3時間培養した。細胞をPBSを用いて3回洗浄した後、1mlのhexane/isopropanol(3:2, vol/vol)により脂質を抽出した。抽出物を窒素気流下で

蒸発乾固させた後、シリカゲル薄層クロマトグラフを用い、hexane:diethyl ether:acetic acid=85:15:1 の展開溶媒によりCholesteryl [ $^{14}\text{C}$ ]oleate を分画した。対照群と試験化合物添加群におけるCholesteryl [ $^{14}\text{C}$ ]oleate 画分の放射活性を比較することにより、ACAT活性の50%阻害するのに必要な被検化合物の濃度  $\text{IC}_{50}$  を算出した。

(表4)

実施例番号	ACAT阻害活性 $\text{IC}_{50}$ (ng/ml)
2	6.7
4	10.6
16	15.5
18	3.1
20	3.0
54	9.3
56	1.9
60	3.8
68B	34.0
70B	19.4
73	13.8
77B	8.7
78	3.4
84	10.6
85B	9.4
87	5.0
89	6.8
109B	4.0
113	4.5

1 1 8	1 . 8
1 2 2 B	0 . 4 5
1 2 5	6 . 2
1 2 6	4 . 0

---

本発明の化合物 (I) の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、1 日 1 - 5 0 0 mg/kg体重、好適には、1 日 1 - 1 0 0 mg/kg体重を通常成人に対して、1 日 1 回又は数回に分けて投与することができる。

以下に、製剤例を示し、さらに具体的に説明する。

(製剤例 1) ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルの各々に、100 mgの粉末状の実施例 1 8 の化合物、150 mgのラクトース、50 mg のセルロース及び6 mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥した。

(製剤例 2) ソフトカプセル剤

消化性油状物、例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油中に入れた、実施例 1 8 の化合物の混合物を調製し、正置換ポンプでゼラチン中に注入して、100 mgの活性成分を含有するソフトカプセルを得、洗浄後、乾燥した。

(製剤例 3) 錠剤

常法に従って、100 mgの実施例 1 8 の化合物、0.2 mgのコロイド性二酸化珪素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶性セルロース、11 mg のデンプン及び98.8 mg のラクトースを用いて製造した。

以下に、実施例及び参考例をあげて、さらに本発明を具体的に説明する。

(実施例1) N-[2-tert-ブチル-5-[(2-エチル-1-イミダゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号12)

参考例3の化合物535mg (1.10mmol)、2-エチルイミダゾール1.05g (11.0mmol)、及びヨウ化ナトリウム165mg (1.10mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液を90℃で1時間攪拌した。室温に戻した後反応液を酢酸エチルで希釈し、得られた液を、水で数回、飽和食塩水で1回洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し塩化メチレン-メタノール(20:1)で溶出し目的化合物519mg (収率94%)を泡状物質として得た。

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.83~0.87(3H,m), 1.11~1.32(6H,m), 1.25(9H,s), 1.29(3H,t,J=7.5Hz), 1.62~1.80(2H,m), 2.63(2H,q,J=7.5Hz), 2.71~2.77(2H,m), 3.26~3.38(1H,m), 4.96(2H,s), 5.87(1H,d,J=1Hz), 5.93(1H,s), 6.65~6.80(4H,m), 6.81(1H,s), 6.97(1H,s), 7.03(1H,br.s), 7.25~7.34(2H,m)

I Rスペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 3450, 1679, 1478, 1458, 1423, 1253, 1064, 940

(実施例2) 実施例1の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号13)

実施例1で得られた化合物570mg (1.13mmol)をジオキサン5.0mlに溶解し、そこへ、4N塩化水素/ジオキサン溶液1.13mlを加え、溶媒を留去した。再び残渣をジオキサン5.0mlに溶解し、さらに水3.0mlを加え、凍結乾燥し、粉末状物質として目的化合物を得た。

I Rスペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 3467, 2776, 2614, 1687, 1598, 1519, 1458, 1426, 1257, 1065, 939

(実施例3) N-[2-tert-ブチル-5-[(1-イミダゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号1)

実施例 1 と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりにイミダゾールを用い目的化合物を結晶として得た。

m p 152-153 °C (酢酸エチル-塩化メチレン-ヘキサン)

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.78~0.90 (3H, m), 1.20~1.32 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.67~1.78 (2H, m), 2.70~2.76 (2H, m), 3.26~3.38 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.87 (1H, s), 5.93 (1H, s); 6.68~6.87 (4H, m), 6.89 (1H, s), 7.02 (1H, br. s), 7.07 (1H, s), 7.24 ~7.31 (2H, m), 7.51 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3136, 1672, 1508, 1455, 1250, 1084, 1056, 730

(実施例 4) 実施例 3 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 2 )

実施例 2 と同様の方法によって、実施例 3 の化合物を用い目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3500, 1683, 1458, 1426, 1258, 1086, 939, 831

(実施例 5) N-[2- $\alpha$ -プロピル-6-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 682 )

参考例 4 の化合物を用い、実施例 1 と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

m p 140~142 and 151~152 °C (エーテル-ヘキサン) (結晶多形)

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.88 (3H, m), 1.07 (3H, d, J=6.5Hz), 1.08 (3H, d, J=6.5Hz), 1.23~1.26 (6H, m), 1.64~1.78 (2H, m), 2.74~2.79 (2H, m), 2.90~2.96 (1H, m), 3.29~3.37 (1H, m), 4.64 (1H, d, J=15.5Hz), 4.74 (1H, d, J=15.5Hz), 5.84 (1H, s), 5.92 (1H, d, J=1.0Hz), 6.62~6.76 (4H, m), 6.85 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.18~7.26 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.77 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3146, 3110, 1668, 1510, 1456, 1250, 1230, 1071, 1057, 729

(実施例 6) 実施例 5 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 683 )

実施例5で得られた化合物を用い、実施例2と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

I Rスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3416, 3155, 1674, 1458, 1258, 1065, 938

(実施例7) N-[2- $\epsilon$ -ブチル-5-[(1E)-3-(1-イミダゾリル)-1-プロペニル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号185)

参考例7の化合物を用い、実施例9(i)と同様の方法によってメシル化後、実施例1と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりにイミダゾールを反応させ、目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.86 (3H, m), 1.23~1.42 (6H, m), 1.64~1.68 (2H, m), 2.70~2.77 (2H, m), 3.26~3.37 (1H, m), 4.79 (2H, d, J=7.5Hz), 5.88 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.16~6.23 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=16Hz), 6.66~6.77 (3H, m), 6.99~7.43 (6H, m), 8.16 (1H, s)

I Rスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1679, 1506, 1478, 1458, 1257, 1074, 1063, 1053, 940, 830

(実施例8) 実施例7の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号186)

実施例7の化合物を用い、実施例2と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

I Rスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3422, 2604, 1680, 1478, 1457, 1419, 1257, 1063, 970, 831

(実施例9) N-[2- $\epsilon$ -ブチル-5-[2-(1-イミダゾリル)エトキシメチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号231)

(i) N-[2- $\epsilon$ -ブチル-5-[(2-メシルオキシエトキシ)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

参考例9の化合物300mg (0.64mmol) 及びトリエチルアミン134 $\mu$ l (0.96mmol) の塩化メチレン10ml溶液に、氷冷下、メタンスルホンクロリド64 $\mu$ l (0.83mmol) を5分間かけて滴下した。その

後、さらに室温に戻し30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、350mgのメシル化体を油状物質として得た。本物質は精製せず次の工程で用いた。

(ii) (i) で得られた化合物及びイミダゾールを用い実施例1と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.86 (3H,m), 1.23~1.30 (6H,m), 1.26 (9H,s), 1.68~1.80 (2H,m), 2.70~2.87 (2H,m), 3.31~3.38 (1H,m), 3.66~3.72 (2H,m), 4.13~4.20 (2H,m), 4.41 (2H,s), 5.90 (1H,s), 6.00 (1H,s), 6.67~6.79 (3H,m), 6.96~7.33 (6H,m), 8.01 (1H,m)

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3450, 1673, 1508, 1478, 1423, 1364, 1356, 1109, 1078

(実施例10) 実施例9の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号232)

実施例9の化合物を用い、実施例2と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3450, 3159, 1676, 1478, 1457, 1423, 1354, 1290, 1257, 1115, 1087, 1064, 826

(実施例11) N-[2-tert-ブチル-5-[3-(1-イミダゾリル)プロポキシメチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタノアミド (例示化合物番号277)

実施例9と同様の方法によって、参考例10の化合物を用い、目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.82~0.86 (3H,m), 1.12~1.31 (6H,m), 1.28 (9H,s), 1.67~1.79 (2H,m), 2.00~2.07 (2H,m), 2.71~2.87 (2H,m), 3.30~3.41 (3H,m), 4.14 (2H,t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.38 (2H,s), 5.90 (1H,s), 5.95 (1H,d,  $J=1\text{Hz}$ ), 6.60~6.78 (3H,m), 6.95 (1H,s), 7.04 (1H,d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.11 (1H,s), 7.24 (1H,s), 7.32 (1H,d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.77 (1H,s), 8.01 (1H,s)

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3450, 1674, 1509, 1480, 1458, 1365, 1110, 1079, 1062

(実施例 12) 実施例 11 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号278)

実施例 2 と同様の方法によって実施例 11 の化合物を用い目的化合物を泡状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3450, 2532, 2453, 1677, 1602, 1572, 1514, 1479, 1457, 1090, 1062, 829

(実施例 13) N- [2-*tert*-ブチル-5- [ (2-メチル-1-イミダゾリル) メチル] フェニル] -3- (2, 3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号10)

実施例 1 と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりに2-メチルイミダゾールを用い目的化合物を結晶として得た。

m p 196~197 °C (塩化メチレン-ヘキサン-酢酸エチル)

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.80~0.87 (3H, m), 1.15~1.30 (6H, m), 1.25 (9H, s), 1.68~1.78 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.69~2.81 (2H, m), 3.27~3.38 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.87 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.67~6.81 (4H, m), 6.81 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=1Hz), 7.03 (1H, br. s), 7.25 ~7.28 (2H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3133, 1671, 1530, 1499, 1457, 1420, 1362, 1252, 1055, 761, 728

(実施例 14) 実施例 13 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号11)

実施例 13 の化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって、目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1687, 1602, 1526, 1479, 1458, 1424, 1257, 1062, 939

(実施例 15) N- [2-*tert*-ブチル-5- [ (2-ピリジル) チオメチル] フェニル] -3- (2, 3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号669)

55%油性水素化ナトリウム36mg (0.83mmol) にN, N-ジメチルホルムアミド3mlを加え、氷冷した後に2-メルカプトピリジン137mg (1.23mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド3ml溶液を加えた。室



温で30分間攪拌した後、再度氷冷し参考例3で得られた化合物400mg (0.819mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド4ml溶液を加えた。室温に戻し、30分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で数回、飽和食塩水で1回洗浄した。乾燥後、溶媒を留去しシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で溶出し目的化合物423mg (収率100%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84~0.88 (3H, m), 1.20~1.28 (6H, m), 1.24 (9H, s), 1.68~1.79 (2H, m), 2.69~2.78 (2H, m), 3.29~3.37 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.89 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.68~6.79 (3H, m), 6.96~7.02 (2H, m), 7.16 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.24~7.28 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ )

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3420, 1679, 1580, 1457, 1416, 1125, 1062, 939

(実施例16) 実施例15の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号670)

実施例2と同様の方法によって、実施例15の化合物を用い目的化合物を粉末状物質として得た。

IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3221, 1660, 1604, 1515, 1455, 1251, 1057, 768, 728, 619

(実施例17) N-[2-エチル-5-[(1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号16)

実施例1と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールを用い目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.86 (3H, m), 1.18~1.28 (6H, m), 1.24 (9H, s), 1.71~1.77 (2H, m), 2.70~2.76 (2H, m), 3.28~3.36 (1H, m), 5.28 (2H, s), 5.88 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 5.93 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.68~6.78 (3H, m), 6.96 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.29~7.34 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ )

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1680, 1479, 1458, 1424, 1062, 1053, 940

(実施例 18) 実施例 17 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 17)

実施例 17 の化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1659, 1515, 1456, 1364, 1251, 1057, 938, 831, 772, 729

(実施例 19) N- [2-tert-ブチル-5- [(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル) メチル] フェニル] -3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号 29)

実施例 1 と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりに 3, 5-ジメチル-ピラゾールを用い目的化合物をガラス状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.85 (3H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.23 (9H, s), 1.15~1.33 (6H, m), 1.65~1.82 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.66 ~2.79 (2H, m), 3.27~3.37 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.85 (1H, s), 5.89 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 5.93 (1H, s), 6.67~6.89 (4H, m), 7.00 (1H, br. s), 7.23 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ )

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1680, 1573, 1554, 1458, 1423, 1062, 940

(実施例 20) 実施例 19 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 30)

実施例 2 と同様の方法によって、実施例 19 の化合物を用い目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3229, 1664, 1587, 1554, 1515, 1456, 1420, 1364, 1299, 1250, 1058, 936

(実施例 21) N- [2-tert-ブチル-5- [(4-ピリジル) チオメチル] フェニル] -3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号 672)

実施例 15 と同様の方法によって 2-メルカプトピリジンの代わりに 4-メルカプトピリジンを用い、目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.86 (3H, m), 1.10~1.30 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.70~1.79 (2H, m), 2.71~2.77 (2H, m), 3.30~3.37 (1H, m),

/ 2 /

4.12 (2H, s), 5.89 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.68~6.79 (3H, m), 7.02 (1H, s), 7.09~7.14 (3H, m), 7.27~7.30 (1H, m), 7.43 (1H, s), 8.36~8.38 (2H, m)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1682, 1579, 1511, 1482, 1458, 1423, 1066, 939

(実施例 2 2) 実施例 2 1 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 684)

実施例 2 1 の化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって、目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2506, 2461, 1683, 1627, 1480, 1458, 1424, 1109, 1064, 939

(実施例 2 3) N-[2-tert-ブチル-5-[1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 36)

実施例 1 と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりに 1, 2, 4-トリアゾールを用い、目的化合物を結晶として得た。

m p 181~183 °C (酢酸エチル)

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.85 (3H, t, J=6.7Hz), 1.27 (9H, s), 1.16~1.33 (6H, m), 1.65~1.82 (2H, m), 2.68~2.81 (2H, m), 3.26~3.37 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.88 (1H, d, J=1.4Hz), 5.93 (1H, s), 6.67~6.89 (4H, m), 7.08 (1H, br. s), 7.23 ~7.38 (2H, m), 8.14 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3223, 3118, 1670, 1530, 1497, 1454, 1245, 1175, 1074, 1057, 938

(実施例 2 4) 実施例 2 3 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 37)

実施例 2 と同様の方法によって、実施例 2 3 の化合物を用い目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3118, 1658, 1568, 1518, 1482, 1456, 1364, 1251, 1171, 1063, 937, 729

(実施例 2 5) N-[2-tert-ブチル-5-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

(例示化合物番号93)

実施例9(i)と同様の方法によって、参考例8の化合物を用い、メシル化体を得、これをさらに実施例1と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりイミダゾールと反応させ目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.88 (3H, m), 1.10~1.30 (6H, m), 1.68~1.80 (2H, m), 2.00~2.14 (2H, m), 2.52 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.70~2.73 (2H, m), 3.30~3.37 (1H, m), 3.91 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.89 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.67~6.78 (3H, m), 6.87~6.92 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, br. s), 7.15 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, s)

I Rスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3450, 1675, 1508, 1479, 1458, 1421, 1078, 1062, 940, 829

(実施例26) 実施例25の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号94)

実施例2と同様の方法によって、実施例25の化合物を用い、目的化合物を粉末状物質として得た。

I Rスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 1678, 1478, 1457, 1294, 1062, 950, 940, 829

(実施例27) (+)-N-[2-*t*-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号542)

参考例16の化合物を用い、実施例31と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 174~175 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.15~1.30 (6H, m), 1.24 (9H, s), 1.60~1.75 (2H, m), 2.50 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 14\text{Hz}$ ), 2.69 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}, 14\text{Hz}$ ), 3.10~3.21 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.68~6.94 (6H, m), 7.08 (1H, s), 7.27~7.34 (2H, m), 7.52 (1H, s)

I Rスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3142, 1507, 1487, 1441, 1246, 1084, 1040, 936, 808

$[\alpha]_D^{25}$  61.2° (c=0.51 CHCl<sub>3</sub>)

(実施例 28) 実施例 27 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 543)

実施例 32 と同様の方法によって実施例 27 の化合物を用い粉末状物質として目的化合物を得た。

I R スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3129, 1659, 1505, 1487, 1442, 1245, 1084, 1040, 935, 811

$[\alpha]_D^{25}$  63.3° (c=0.65 CHCl<sub>3</sub>)

(実施例 29) (-) -N-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 542)

参考例 17 の化合物を用い、実施例 31 と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 171.5 ~ 172.5 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

$[\alpha]_D^{24}$  -60.5° (c=0.55 CHCl<sub>3</sub>)

(実施例 30) 実施例 29 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 543)

実施例 29 の化合物を用い、実施例 32 と同様の方法によって粉末状物質として目的化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25}$  -64.3° (c=0.58 CHCl<sub>3</sub>)

(実施例 31) N-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(4-クロロフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 650)

参考例 14 a の化合物 639 mg (2.51 mmol) の塩化メチレン 10 ml 溶液に、氷冷下 N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴次いで 2.0 M オキサリルクロリド塩化メチレン溶液 3.6 ml (7.2 mmol) を加えて 30 分間、続いて室温で 30 分間攪拌した。過剰の試薬及び溶媒を留去し、残渣に塩化メチレン 10 ml を加えて、残渣を溶解し、氷冷下、参考例 19 の化合物 573 mg (2.51 mmol) 及びピリジン 1.0 ml を加えた。室温に戻し、12 時間攪拌した後、水及び塩化メチレンを加えた。水層を分離し、有機層を飽和重ソウ水、水で順次洗浄し乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 25 g を用い

るカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール (30 : 1) で溶出するものを集め、さらにメタノール-エーテルから再結晶して 684 mg (収率 58%) の目的化合物を結晶として得た。

m p 181 ~ 182 °C

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84 (3H, t, J=6Hz), 1.1 ~ 1.3 (6H, m), 1.22 (9H, s), 1.5 ~ 1.8 (2H, m), 2.49 (1H, dd, J=9Hz, 14.5Hz), 2.73 (1H, dd, J=5.5Hz, 14Hz), 3.18 ~ 3.31 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.79 ~ 6.95 (3H, m), 7.05 ~ 7.35 (7H, m), 7.52 (1H, br. s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3167, 2955, 2927, 1674, 1508, 1493, 1468, 1441, 1420, 1085, 815

(実施例 3 2) 実施例 3 1 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 651 )

実施例 3 1 の化合物 480 mg を塩化メチレン 10 ml に溶解し、氷冷下 4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 0.18 ml を加え、溶媒を留去した。残渣にエーテル及びヘキサンを加え、再度溶媒を留去し、泡状物質として目的化合物 481 mg を得た。

(実施例 3 3) N-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(3-クロロフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 632 )

参考例 1 4 b の化合物を用い、実施例 3 1 と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

m p 197 ~ 198 °C (塩化メチレン-エーテル)

NMR スペクトル (270MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.88 ~ 0.91 (3H, m), 1.03 ~ 1.37 (6H, m), 1.23 (9H, s), 1.56 ~ 1.81 (2H, m), 2.50 (1H, dd, J=9.5Hz, 14.5Hz), 2.71 (1H, dd, J=6Hz, 14.5Hz), 3.16 ~ 3.32 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.79 ~ 6.97 (3H, m), 7.06 ~ 7.35 (7H, m), 7.51 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1672, 1595, 1570, 1541, 1529, 1477, 1433, 1421, 1360, 1236, 1225, 1082

(実施例 3 4) 実施例 3 3 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 633 )

実施例 3 2 と同様の方法によって、実施例 3 3 の化合物を用い目的化合物を泡

状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1655, 1597, 1572, 1518, 1479, 1431, 1365, 1286, 1275, 1200, 1165, 1084

(実施例 35) N-[2-*t*-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2-クロロフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号614)

実施例 31 と同様の方法によって、参考例 14 c の化合物を用い目的化合物を結晶として得た。

m p 165 ~166 °C (塩化メチレン-エーテル)

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.24~1.35 (6H, m), 1.28 (9H, s), 1.76~1.83 (2H, m), 2.66~2.70 (2H, m), 3.62~3.73 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.81~7.36 (10H, m), 7.51 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1673, 1511, 1478, 1442, 1419, 1393, 1364, 1279, 1230, 1108, 1077, 1035, 755, 738

(実施例 36) 実施例 35 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号615)

実施例 32 と同様の方法によって、実施例 35 の化合物を用い目的化合物を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1660, 1572, 1519, 1478, 1442, 1423, 1365, 1287, 1275, 1083, 1036, 755

(実施例 37) N-[2-*t*-ブチル-5-[(1-イミダゾリル)メチル]フェニル]-3-フェニルオクタンアミド (例示化合物番号686)

(i) N-[2-*t*-ブチル-5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル]-3-フェニルオクタンアミド

参考例 15 で得られた化合物及び参考例 20 の化合物を用い、実施例 31 と同様の方法によってアミド誘導体を油状物質として得た。

I R スペクトル (liquid film) : 1651, 1524, 1495, 1470, 1464, 1418, 1363, 1292, 1263, 1165, 1105

(ii) N-(2-*t*-ブチル-5-ヒドロキシメチルフェニル)-3-フェニルオクタンアミド

(i) で得られた化合物 3.54 g をメタノール 35 ml 及び塩化メチレン 4 ml の混合溶媒に溶解し、させ氷冷下濃塩酸 0.35 ml を加え、2 時間攪拌した。エーテルで反応液を希釈し、水で数回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し塩化メチレン-ヘキサンで再結晶し目的化合物 2.56 g (収率 93%) を結晶として得た。

mp 114 ~ 115 °C

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3242, 1655, 1637, 1529, 1495, 1452, 1418, 1363, 1200, 1167, 1080, 1049

iii ii で得られた化合物を用い実施例 9 と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 179 ~ 180 °C (塩化メチレン-エーテル)

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.76~0.91 (3H, m), 1.07~1.34 (6H, m), 1.21 (9H, s), 1.57~1.83 (2H, m), 2.57 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 14\text{Hz}$ ), 2.73 (1H, dd,  $J=6\text{Hz}, 14\text{Hz}$ ), 3.14~3.30 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.75~6.93 (3H, m), 7.07 (1H, s), 7.14~7.33 (7H, m), 7.50 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3117, 1672, 1537, 1510, 1495, 1452, 1419, 1392, 1360, 1236, 1161, 1109, 1078

(実施例 38) 実施例 37 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 687)

実施例 37 の化合物を用い、実施例 32 と同様の方法により、泡状物質として目的化合物を得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1655, 1576, 1541, 1518, 1497, 1452, 1421, 1363, 1275, 1165, 1084

(実施例 39) N-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 415)

実施例 31 と同様の方法によって、参考例 14 d の化合物を用い、目的化合物を結晶として得た。

mp 142.5 ~ 144.5 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

NMR スペクトル (270MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.12~1.32 (6



H, m), 1.27 (9H, s), 1.68~1.80 (2H, m), 2.68 (1H, dd, J=7Hz, 14Hz), 2.75 (1H, dd, J=9Hz, 14Hz), 3.49~3.66 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.79~7.32 (10H, m), 7.50 (1H, br. s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3169, 1671, 1532, 1493, 1464, 1438, 1421, 1241, 1083, 754

(実施例 40) 実施例 39 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 416)

実施例 32 と同様の方法によって、実施例 39 の化合物を用い、目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3129, 1658, 1516, 1493, 1464, 1439, 1422, 1288, 1241, 1083, 754

(実施例 41) N-[2-*i*-プロピル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 323)

参考例 13 の化合物 264 mg (1.00 mmol) の無水ベンゼン 20 ml 溶液にトリエチルアミン 0.28 ml (2.0 mmol) とクロルリン酸ジエチル 0.16 ml (1.1 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。次いで、参考例 24 a の化合物 149 mg (0.69 mmol) と触媒量の 4-ピロリジノピリジンを加え 6 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、食塩水で順次洗浄し、乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し塩化メチレン-メタノール (95:5) で溶出し結晶を得た。さらにジイソプロピルエーテルで再結晶し 138 mg の目的化合物を結晶として得た。

mp 93~95°C

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.75~0.95 (3H, m), 1.08 (6H, d, J=7Hz), 1.15~1.40 (6H, m), 1.60~1.80 (2H, m), 2.38~2.55 (1H, m), 2.63~2.88 (2H, m), 3.20~3.34 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.88 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.68~6.95 (6H, m), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.41 (1H, s), 7.51 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3177, 1670, 1540, 1498, 1456, 1250, 1084, 10

57, 727

(実施例42) 実施例41の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号324)

実施例41で得られた化合物99. 7mgのジオキサン1ml溶液に、4N塩化水素ジオキサン溶液0. 1mlを加え溶媒を留去した。残渣をジオキサン1mlと水1mlの混合溶媒に溶かし凍結乾燥を行い目的化合物107. 7mgを粉末状物質として得た。

I Rスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3131, 1659, 1529, 1456, 1250, 1057, 729, 631

(実施例43) N-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)デカンアミド (例示化合物番号377)

参考例14eの化合物480mg (1. 64mmol)の無水ベンゼン5ml溶液に塩化オキサリル0. 21mlを加えさらにN, N-ジメチルホルムアミド2滴を加えて1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた酸クロリド体を塩化メチレン5mlに溶解し、参考例19の化合物340mg (1. 49mmol)及びトリエチルアミン0. 62mlの塩化メチレン10ml懸濁液に氷冷下滴下した。滴下終了後、2時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-メタノール(98:2)で溶出し結晶を得た。酢酸エチルで再結晶し86. 7mgの目的化合物を得、さらに母液を濃縮し再結晶することにより110. 9mgを得た。

mp 150 ~ 151 °C

NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.86(3H, t, J=6Hz), 1.10~1.35(10H, m), 1.26(9H, s), 1.63 ~ 1.88(2H, m), 2.65~2.83(2H, m), 3.22~3.40(1H, m), 5.01(2H, s), 5.87(1H, s), 5.93(1H, s), 6.65~6.92(5H, m), 6.98~7.10(2H, m), 7.23~7.35(2H, m), 7.50(1H, s)

I Rスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3011, 1697, 1510, 1329, 1239, 1153, 835, 716, 582

(実施例44) 実施例43の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号378)

実施例 4 3 の化合物 6 6 . 7 m g を用い、実施例 4 2 と同様の方法によって目的化合物 6 9 . 6 m g を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3128, 1659, 1518, 1456, 1250, 1065, 770, 729, 629

(実施例 4 5) N - [ 2 - t - ブチル - 5 - ( 1 - イミダゾリル ) メチルフェニル ] - 3 - ( 2 , 3 - メチレンジオキシフェニル ) ヘキサンアミド (例示化合物番号 369 )

参考例 1 4 f の化合物 4 5 0 m g と参考例 1 9 の化合物 4 0 0 m g を用いて、実施例 4 3 と同様の方法によって目的化合物 0 . 2 4 g を結晶として得た。

m p 182 ~ 183 °C (酢酸エチル)

N M R スペクトル (270MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.10~1.35 (2H, m), 1.25 (9H, s), 1.58~1.85 (2H, m), 3.25~3.43 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.87 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.63~6.92 (5H, m), 7.07 (2H, s), 7.20~7.36 (2H, m), 7.50 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3136, 1670, 1455, 1250, 1084, 1054, 941, 917, 772, 730

(実施例 4 6) 実施例 4 5 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 370 )

実施例 4 2 と同様の方法によって、実施例 4 5 の化合物 1 5 0 m g を用い目的化合物 1 6 7 m g を粉末物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3393, 3136, 1659, 1640, 1518, 1456, 1250, 1055, 729, 630

(実施例 47) N-[2-tert-ブチル-5-[(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)デカンアミド (例示化合物番号389)

参考例 14 e の化合物 434 mg と参考例 24 b の化合物 312 mg を用い実施例 41 と同様にして目的化合物 199 mg を結晶として得た。

m p 143 ~144 °C (酢酸エチル)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.10~1.40 (10H, m), 1.25 (9H, s), 1.60 ~1.86 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.65~2.83 (2H, m), 3.20 ~3.50 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.88 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.63~6.80 (4H, m), 6.81 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.04 (1H, brs), 7.20~7.30 (2H, m)

I R スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3133, 1671, 1455, 1250, 1060, 941, 768, 729

(実施例 48) 実施例 47 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号390)

実施例 47 の化合物 150 mg を用い、実施例 42 と同様な方法によって目的化合物 162 mg を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3401, 3139, 1660, 1602, 1522, 1456, 1250, 1063, 1056, 940, 771, 729

(実施例 49) N-[2-tert-ブチル-5-[(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ヘキサンアミド (例示化合物番号391)

参考例 14 f の化合物 470 mg と参考例 24 b の化合物 400 mg を用いて、実施例 43 と同様の方法によって目的化合物 340 mg を結晶として得た。

m p 186 ~187 °C (酢酸エチル)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.10~1.38 (2H, m), 1.25 (9H, s), 1.60~1.88 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.62~2.85 (2H, m), 3.25~3.53 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.88 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.62~6.80 (3H, m), 6.81 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.16~7.35 (2H, m)

I R スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3134, 1670, 1456, 1250, 1056, 938, 772, 728

(実施例 50) 実施例 49 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号392)

実施例 49 の化合物 150 mg を用い、実施例 42 と同様の方法によって目的化合物 162.5 mg を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3401, 3142, 1663, 1519, 1456, 1250, 1054, 939, 773, 730

(実施例 51) N- [2-tert-ブチル-5- [ (1-メチル-1, 3, 4-トリアゾール-2-イル) チオメチル] フェニル] -3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号 674)

実施例 15 と同様の方法によって、2-メルカプト-1, 3, 4-トリアゾールを用い、目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.86 (3H, m), 1.19~1.27 (6H, m), 1.23 (9H, s), 1.69~1.76 (2H, m), 2.67~2.78 (2H, m), 3.27~3.37 (1H, m), 3.33 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.91 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.69~6.81 (3H, m), 6.92 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8Hz), 7.09 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, s)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1680, 1509, 1479, 1458, 1423, 1063, 951, 939, 832

(実施例 52) 実施例 51 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 685)

実施例 2 と同様の方法によって実施例 51 の化合物を用い目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1680, 1509, 1479, 1458, 1423, 1063, 951, 939, 832

(実施例 53) N- [2-tert-ブチル-5-(モルホリノメチル) フェニル] -3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号 38)

実施例 1 と同様の方法によって、1-エチルイミダゾールの代わりにモルホリンを用い目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84~0.88 (3H, m), 1.19~1.29 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.71~1.79 (2H, m), 2.41~2.43 (4H, m), 2.69~2.77 (2H, m), 3.30~3.38 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.68~3.70 (4H, m), 5.91 (1H, s), 5.94 (1H, s),

6.68~6.80 (3H, m), 6.97 (1H, brs), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22~7.30 (2H, m)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1679, 1514, 1510, 1457, 1419, 1115, 1067, 864

(実施例 5 4) 実施例 5 3 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 39)

実施例 5 3 の化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 2519, 2497, 1684, 1573, 1522, 1477, 1457, 1426, 1127, 1063, 941

(実施例 5 5) N- [2-tert-ブチル-5-(2-isopropyl-1-imidazolyl) methylphenyl] -3-(2,3-methylenedioxyphenyl) octanamide (例示化合物番号 14)

実施例 1 と同様の方法によって、1-エチルイミダゾールの代わりに 2-isopropylイミダゾールを用い、目的化合物を結晶として得た。

m p 94.5~96.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.91 (3H, m), 1.19~1.31 (12H, m), 1.25 (9H, s), 1.68~1.78 (2H, m), 2.73~2.76 (2H, m), 2.91~3.00 (1H, m), 3.27~3.38 (1H, m), 4.99 (2H, s), 5.87 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.65~6.80 (5H, m), 6.99 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.28 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3139, 1674, 1522, 1489, 1457, 1364, 1251, 1068, 939, 832, 773, 729

(実施例 5 6) 実施例 5 5 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 15)

実施例 5 5 の化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2753, 2681, 1687, 1596, 1575, 1511, 1458, 1426, 1063, 939

(実施例 5 7) N- [2-tert-ブチル-5-[(4-methyl-1-piperidinyl) methyl] phenyl] -3-(2,3-methylenedioxyphenyl) octanamide (例示化合物番号 43)

実施例 1 と同様の方法によって、1-エチルイミダゾールの代わりに1-メチルピペラジンをを用い目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84~0.88 (3H, m), 1.19~1.29 (6H, m), 1.25 (9H, s), 1.68~1.79 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.27~2.79 (10H, m), 3.30~3.39 (1H, m), 3.43 (2H, s), 5.91 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.68~6.80 (3H, m), 6.96 (1H, br. s), 7.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25 ~7.30 (2H, m)

IR スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3450, 1679, 1479, 1458, 1421, 1351, 1282, 1161, 1147, 1063, 1013, 835

(実施例 58) 実施例 57 の化合物の 2 塩酸塩 (例示化合物番号 44)

実施例 2 と同様の方法によって実施例 57 の化合物を用い目的化合物を粉末状物質として得た。

IR スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3463, 2348, 1683, 1457, 1426, 1357, 1304, 1062, 943

(実施例 59) N-[2-tert-ブチル-5-[(4-メチル-1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 25)

実施例 1 と同様の方法によって、1-エチルイミダゾールの代わりに4-メチルピラゾールを用い目的化合物をガラス状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84 (3H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.24 (9H, s), 1.13~1.34 (6H, m), 1.55~1.82 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.67 ~2.80 (2H, m), 3.28~3.37 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.88 (1H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 5.93 (1H, s), 6.66~6.80 (4H, m), 6.91 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, br. s), 7.15 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.33 (1H, s)

IR スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1680, 1597, 1573, 1458, 1423, 1062

(実施例 60) 実施例 59 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 26)

実施例 2 と同様の方法によって、実施例 59 の化合物を用い目的化合物を粉末状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.85 (3H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.24 (9H, s)

, 1.14~1.35 (6H, m), 1.66~1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.67 ~2.80 (2H, m), 3.27~3.37 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.88 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.67~6.79 (4H, m), 6.97 (1H, d, J=8.1Hz), 7.02 (1H, br. s), 7.19 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.37 (1H, s)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1680, 1596, 1573, 1458, 1424, 1063

(実施例 6 1) N-[2-tert-ブチル-5-[3-(1-ピラゾリル)プロピル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号108)

実施例 9 (i) と同様の方法によって、参考例 8 の化合物からメシル誘導体を得、それをさらに実施例 1 と同様の方法によって、1-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールと反応させることによって目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.89~0.91 (3H, m), 1.24~1.34 (6H, m), 1.32 (9H, s), 1.72~1.85 (2H, m), 2.12~2.27 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7Hz), 2.73~2.88 (2H, m), 3.34~3.45 (1H, m), 4.17 (2H, t, J=7Hz), 5.95 (1H, s), 6.00 (1H, s), 6.31 (1H, t, J=2.1Hz), 6.72~6.86 (3H, m), 6.94~7.08 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.28~7.32 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=2Hz), 7.57 (1H, d, J=2Hz)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1679, 1478, 1458, 1365, 1354, 1091, 1062, 940

(実施例 6 2) 実施例 6 1 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号109)

実施例 2 と同様の方法によって、実施例 6 1 の化合物を用い目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3462, 1679, 1567, 1514, 1501, 1460, 1458, 1420, 1062, 830

(実施例 6 3) N-[2-tert-ブチル-5-(2-ピリドン-1-イル)メチルフェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号42)

実施例 1 5 と同様の方法によって、2-メルカプトピリジンの代わりに2-ヒドロキシピリジンを用い目的化合物を結晶として得た。



m p 7.55~80.0°C (エーテル-ヘキサン)

NMRスペクトル (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.80~0.91 (3H, m), 1.17~1.33 (6H, m), 1.24 (9H, s), 1.67~1.80 (2H, m), 2.68~2.80 (2H, m), 3.27~3.37 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.89 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.15 (1H, t, J=7Hz), 6.58 (1H, d, J=9Hz), 6.67~6.79 (3H, m), 7.00 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.28~7.34 (4H, m)

IRスペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3282, 1656, 1586, 1540, 1518, 1457, 1250, 775, 729

(実施例64) N-[2-tert-ブチル-5-[2-(1-イミダゾリル)エチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号47)

実施例9と同様の方法によって、参考例22の化合物を用い、目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.81~0.89 (3H, m), 1.12~1.35 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.65~1.82 (2H, m), 2.69~2.79 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=7.5Hz), 3.28~3.39 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=7.5Hz), 5.90 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.68~6.80 (3H, m), 6.87 (1H, br. s), 7.02~7.08 (2H, m), 7.16~7.28 (3H, m), 7.38 (1H, s)

IRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1679, 1506, 1479, 1458, 1422, 1365, 1109, 1077, 1063

(実施例65) 実施例64の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号48)

実施例2と同様の方法によって、実施例64の化合物を用い目的化合物を泡状物質として得た。

IRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 1679, 1572, 1514, 1479, 1458, 1423, 1366, 1287, 1062, 931

(実施例66) N-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2-メトキシフェニル)-3-ベンチルオクタンアミド (例示化合物番号688)

参考例23の化合物を用い、実施例31と同様の方法によって目的化合物を結

晶として得た。

m p 144.5 ~ 145.5 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.87 (6H, t, J=7Hz), 0.90~1.44 (12H, m), 1.15 (9H, s), 1.79 ~ 1.89 (2H, m), 2.01~2.11 (2H, m), 3.01 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.68~6.97 (6H, m), 7.07~7.35 (4H, m), 7.46 (1H, s)

I R スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1669, 1526, 1462, 1377, 1289, 1241, 1084, 1028, 916, 749

(実施例 67) 実施例 66 の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 689)

実施例 66 の化合物を用い、実施例 32 と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1663, 1578, 1489, 1462, 1364, 1289, 1239, 1084, 1026, 754

(実施例 68)

N-〔5-(1-イミダゾリル)メチル-2-*i*-プロピルフェニル〕-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ノナンアミド (実施例 68A) 及びその塩酸塩 (実施例 68B) (例示化合物番号823 及び824 )

参考例 24a 及び参考例 26a の化合物それぞれ 215mg, 965mg を用いて、実施例 43 と同様の方法によって目的化合物 240mg を油状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.04 (3H, d, J=7Hz), 1.06 (3H, d, J=7Hz), 1.10-1.38 (8H, m), 1.50-1.83 (2H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.55-2.85 (2H, m), 3.20-3.37 (1H, m), 4.99 (2H, s), 5.85 (1H, s), 5.88 (1H, s), 6.60-6.83 (4H, m), 6.87 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.17 (1H, d, J=8Hz), 7.32 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.57 (1H, s)

I R スペクトル (liquid film) cm<sup>-1</sup>: 3241, 1660, 1578, 1535, 1504, 1456, 1250, 1059, 832, 773, 729, 662

実施例 68A の化合物を用い、実施例 42 と同様の方法によって目的とする塩酸塩を粉末状物質として得た。

(実施例 69)

N-〔2-*n*-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル〕-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ノナンアミド (実施例 69A) 及びその塩酸塩 (実施例 69B) (例示化合物番号381 及び382 )

参考例 19 及び参考例 26a の化合物それぞれ 275mg, 500mg を用い、実施例 41 と同様の方法によって、目的化合物 57mg を結晶として得た。

mp 146-147°C (酢酸エチル)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.08-1.45 (8H, m), 1.25 (9H, s), 1.50-1.85 (2H, m), 2.65-2.83 (2H, m), 3.22-3.40 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.87 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.65-7.10 (8H, m), 7.29 (1H, d, J=10Hz), 7.50 (1H, s)

I R スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3220, 3170, 3136, 1671, 1540, 1506, 1455, 125

0, 1084, 1057, 771, 729, 661

実施例 69A の化合物を用い、実施例 42 と同様の方法によって目的とする塩酸塩を粉末状物質として得た。

(実施例 70)

N-[2-tert-ブチル-5-(2-メチル-1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ノナンアミド (実施例 70A)  
) 及びその塩酸塩 (実施例 70B) (例示化合物番号 827 及び 828)

参考例 24b 及び参考例 26a の化合物それぞれ 400mg, 550mg を用い、実施例 43 と同様の方法によって目的化合物 531mg を結晶として得た。

mp 175-177°C (酢酸エチル)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.05-1.35 (8H, m), 1.25 (9H, s), 1.60-1.85 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.65-2.83 (2H, m), 3.23-3.40 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.88 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.65-6.85 (5H, m), 6.93 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.20-7.32 (2H, m)

IR スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3133, 3105, 1669, 1541, 1498, 1457, 1250, 1067, 940, 769, 758, 728, 692

実施例 70A の化合物を用い、実施例 42 と同様の方法によって目的とする塩酸塩を粉末状物質として得た。

(実施例 71)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ノナンアミド (例示化合物番号 383)

参考例 25 及び参考例 26a の化合物それぞれ 400mg, 580mg を用い、実施例 43 と同様の方法によって目的化合物 477mg を結晶として得た。

mp 79-81°C (ジイソプロピルエーテル)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.05-1.35 (8H, m), 1.24 (9H, s), 1.65-1.83 (2H, m), 2.63-2.83 (2H, m), 3.25-3.38 (1H, m), 5.22 (2H, s), 5.88 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.55-7.05 (6H, m), 7.30 (1H, br. s), 7.39 (1H, s), 7.52 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3225, 1644, 1516, 1455, 1250, 1061, 771, 751, 729

(実施例 7 2)

N - [ 2 - t - ブチル - 5 - ( 1 - ピラゾリル ) メチルフェニル ] - 3 - ( 3 , 5 - ジ - t - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル ) オクタンアミド (例示化合物番号 727 )

参考例 2 5 及び参考例 2 6 b の化合物それぞれ 1 4 0 m g , 4 5 0 m g を用い実施例 4 1 と同様の方法によって目的化合物 3 1 3 m g を結晶として得た。

m p 1 6 3 - 1 6 4 °C (ジイソプロピルエーテル)

N M R スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.85 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.14 (9H, s), 1.10-1.40 (6H, m), 1.38 (18H, s), 1.55-1.80 (2H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 5.09 (1H, s), 5.24 (2H, s), 6.26 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.80-6.90 (2H, m), 7.01 (2H, s), 7.25 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.37-7.45 (2H, m), 7.53 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3644, 3395, 3242, 1672, 1533, 1517, 1435, 1395, 1363, 1162, 814, 760, 653, 617

(実施例 7 3)

N - [ 2 - t - ブチル - 5 - ( 1 - ピラゾリル ) メチルフェニル ] - 3 - ( 2 , 3 - メチレンジオキシフェニル ) ヘプタンアミド (例示化合物番号 375 )

参考例 2 5 及び参考例 2 6 c の化合物それぞれ 4 0 0 m g , 5 2 0 m g を用い実施例 4 3 と同様の方法によって目的化合物 6 3 0 m g を結晶として得た。

m p 1 0 9 - 1 1 1 °C (ジイソプロピルエーテル)

N M R スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.85 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.10-1.40 (4H, m), 1.24 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 2.65-2.83 (2H, m), 3.22-3.40 (1H, m), 5.22 (2H, s), 5.88 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.26 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.65-7.10 (5H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3242, 3197, 1684, 1655, 1519, 1495, 1456, 1251, 1055, 934, 767, 758, 727, 621

(実施例 7 4)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル〕-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)デカンアミド (例示化合物番号379)

参考例25及び参考例14eの化合物それぞれ400mg, 610mgを用いて、実施例43と同様の方法によって目的化合物509mgを結晶として得た。

mp 102-104°C (ジイソプロピルエーテル)

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.05-1.35 (10H, m), 1.23 (9H, s), 1.55-1.85 (2H, m), 2.60-2.83 (2H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.87 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.60-7.35 (7H, m), 7.39 (1H, s), 7.53 (1H, s)

IRスペクトル(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3231, 1643, 1538, 1517, 1455, 1247, 1087, 1052, 946, 767, 753, 733, 616

(実施例75)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル〕-3-(2,3-ジクロロフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号802)

参考例25及び参考例26eの化合物それぞれ400mg, 696mgを用いて、実施例43と同様の方法によって目的化合物700mgを結晶として得た。

mp 113-115°C (ジイソプロピルエーテル)

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.78-0.92 (3H, m), 1.10-1.40 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 3.78-3.92 (1H, m), 5.25 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.85-7.55 (9H, m)

IRスペクトル(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3247, 1648, 1522, 1421, 1047, 784, 747, 721, 650, 617

(実施例76)

N-〔2-tert-ブチル-5-(2-メチル-1-イミダゾリル)メチルフェニル〕-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ヘプタンアミド (実施例76A) 及びその塩酸塩 (実施例76B) (例示化合物番号825 及び826)

参考例24b及び参考例26cの化合物それぞれ400mg, 523mgを用いて、実施例43と同様の方法によって目的化合物640mgを結晶として得た。

。

mp 190-191°C (酢酸エチル)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.85 (3H, t, J=7Hz), 1.05-1.40 (4H, m), 1.26 (9H, s), 1.60-1.83 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.65-2.83 (2H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 4.96 (2H, s), 5.88 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.63-7.35 (9H, m)

IR スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3132, 1671, 1527, 1498, 1455, 1250, 1060, 938, 835, 771, 728, 692

実施例 76A の化合物を用いて、実施例 42 と同様の方法によって目的とする塩酸塩を粉末状物質として得た。

(実施例 77)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル〕-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ヘプタンアミド (実施例 77A) 及びその塩酸塩 (実施例 77B) (例示化合物番号 373 及び 374)

参考例 19 及び参考例 26c の化合物それぞれ 400mg, 523mg を用いて、実施例 43 と同様の方法によって目的化合物 305mg を結晶として得た。

mp 165-166°C (酢酸エチル)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.86 (3H, t, J=7Hz), 1.05-1.40 (4H, m), 1.26 (9H, s), 1.60-1.85 (2H, m), 2.65-2.83 (2H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.87 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.65-7.33 (9H, m), 7.51 (1H, s)

IR スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3219, 3169, 1670, 1505, 1455, 1250, 1084, 1056, 771, 729, 661

実施例 77A の化合物を用いて、実施例 42 と同様の方法によって目的とする塩酸塩を粉末状物質として得た。

(実施例 78)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル〕-6-シクロペンチル-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ヘキサンアミド (例示化合物番号 829)

参考例 41 の化合物及びピラゾールを用い、実施例 85A と同様の方法によっ

て目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.94-1.10 (2H, m), 1.18-1.80 (13H, m), 1.24 (9H, s), 2.66-2.81 (2H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 5.33 (2H, s), 5.88 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.33 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.67-6.79 (3H, m), 6.99-7.05 (2H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

I Rスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1656, 1515, 1456, 1418, 1364, 1251, 1054, 941, 832, 728

(実施例79)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-6-シクロペンチル-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ヘキサンアミド (実施例79A) 及びその塩酸塩 (実施例79B) (例示化合物番号853 及び854)

参考例41の化合物を用い、実施例85Aと同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 146-148.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.95-1.08 (2H, m), 1.17-1.80 (13H, m), 1.25 (9H, s), 2.68-2.86 (2H, m), 3.28-3.39 (1H, m), 5.01 (2H, s), 5.87 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.67-6.89 (5H, m), 7.05 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.27-7.30 (2H, m), 7.51 (1H, s)

I Rスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1672, 1507, 1455, 1363, 1250, 1083, 1057, 941, 833, 773

実施例79Aの化合物を用い、実施例93Bと同様の方法によって目的化合物の塩酸塩を泡状物質として得た。

I Rスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1574, 1519, 1456, 1364, 1251, 1056, 941, 832, 772

(実施例80)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号417)

参考例38aの化合物及びピラゾールを用いて、実施例85Aと同様の方法に



よって目的化合物を粘稠性物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.10-1.39 (6H, m), 1.25 (9H, s), 1.63-1.83 (2H, m), 2.59-2.83 (2H, m), 3.52-3.66 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.26 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.82-7.52 (10H, m)

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3261, 1656, 1599, 1515, 1493, 1464, 1419, 1395, 1364, 1288, 1241, 752

(実施例 81)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(4-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号453)

参考例 38b の化合物及びピラゾールを用いて、実施例 85A と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 109-110°C (酢酸エチル-ヘキサン)

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.83 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.05-1.36 (6H, m), 1.20 (9H, s), 1.50-1.79 (2H, m), 2.42-2.78 (2H, m), 3.08-3.24 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.27 (2H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.78-7.57 (10H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3231, 1648, 1612, 1533, 1514, 1455, 1248, 1180, 1035, 835, 748

(実施例 82)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(4-メトキシフェニル)オクタンアミド (実施例 82A) 及びその塩酸塩 (実施例 82B) (例示化合物番号451 及び452)

参考例 38b の化合物を用いて、実施例 85A と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 159.5-160.5°C (酢酸エチル-ヘキサン)

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.84 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.10-1.37 (6H, s), 1.22 (9H, s), 1.54-1.78 (2H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.63-2.80 (1H, m), 3.09-3.26 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.80-6.94 (5H, m), 7.04-7.21 (3H, m), 7.25-7.34 (2H, m), 7.50-7.56 (1H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3134, 3108, 1672, 1511, 1363, 1245, 1084, 1040, 835, 663, 556

実施例 8 2 A の化合物を用い、実施例 9 3 B と同様の方法によって目的とする塩酸塩を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3129, 1657, 1611, 1513, 1455, 1247, 1179, 1083, 1038, 829, 631

(実施例 8 3)

N - (2 - テーブチル - 5 - モルホリノメチルフェニル) - 3 - (2 - メトキシフェニル) オクタンアミド (実施例 8 3 A) 及びその塩酸塩 (実施例 8 3 B)  
(例示化合物番号 790 及び 791)

参考例 3 8 a 及びモルホリンを用い、実施例 8 5 A と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

ヘキサン)

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.77-0.93 (3H, m), 1.06-1.36 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.66-1.84 (2H, m), 2.41 (4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 2.66 (1H, dd,  $J=6.5\text{Hz}$ , 14.5 Hz), 2.76 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 14.5 Hz), 3.40 (2H, s), 3.53-3.71 (1H, m), 3.69 (4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.81-7.33 (8H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1599, 1518, 1493, 1456, 1416, 1365, 1348, 1265, 1242, 1117

実施例 8 3 A の化合物を用い、実施例 8 5 B と同様の方法によって目的とする塩酸塩を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1512, 1493, 1460, 1421, 1365, 1242, 1124, 1082, 1053, 1028

(実施例 8 4)

N - [2 - テーブチル - 5 - (1 - ピラゾリル) メチルフェニル] - 3 - (2 - 4 - ジメトキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号 471)

参考例 3 7 の化合物及びピラゾールを用い、実施例 8 5 A と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.84 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.09-1.33 (6H, m), 1.25 (9H, s), 1.61-1.78 (2H, m), 2.55-2.79 (2H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.26 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.38-6.52 (1H, m), 6.42 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.86-6.95 (1H, m), 7.00-7.16 (2H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

IRスペクトル(liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1661, 1612, 1585, 1506, 1466, 1419, 1288, 1263, 1207, 1157, 1122, 1047

(実施例85)

N-[2-*tert*-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド(実施例85A)及びその塩酸塩(実施例85B) (例示化合物番号469 及び470)

参考例37の化合物487. 1mg (1.10mmol)のジクロロメタン8ml溶液を氷冷し、メタンスルホニルクロリド151.6mg (1.32mmol)のジクロロメタン1ml溶液、次いでトリエチルアミン133.9mg (1.32mmol)のジクロロメタン1ml溶液を加え、氷冷下、15分間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、得られた液を、希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し579.3mgの残渣を得た。このようにして得られたメシル化物をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解しヨウ化ナトリウム330.6mg (2.20mmol)とイミダゾール375.4mg (5.51mmol)を加え室温にて15時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲル25gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-酢酸エチル-メタノール(1:1:0.1)で溶出して得られた画分を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶し目的化合物380.7mg (収率70%)を得た。

mp 145-147°C

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.64 (3H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.09-1.36 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.62-1.75 (2H, m), 2.64 (1H, dd,  $J=6.5\text{Hz}, 14.5\text{Hz}$ ), 2.73 (1H, dd,  $J$

=9.0Hz, 14.5Hz), 3.47 (2H, quint, J=7.5Hz), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.39-6.50 (2H, m), 6.76-6.87 (1H, m), 6.84-6.94 (1H, br. s), 7.02-7.15 (3H, m), 7.23-7.34 (2H, m), 7.47-7.55 (1H, br. s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1672, 1612, 1585, 1506, 1464, 1419, 1288, 1259, 1207, 1157, 1088, 1034

実施例 85 A の化合物 380.7 mg (0.77 mmol) のジクロロメタン 7 ml 溶液に 4 N 塩化水素/メタノール溶液 0.39 ml (1.54 mmol) を室温にて加え 5 分間攪拌した。溶媒を留去し塩酸塩 409.4 mg (収率 100%) を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1612, 1585, 1508, 1460, 1419, 1288, 1261, 1207, 1157, 1124, 1084, 1036

(実施例 86)

N-(2-tert-ブチル-5-モルホリノメチルフェニル)-3-(2-クロロフェニル)オクタンアミド (実施例 86 A) 及びその塩酸塩 (実施例 86 B) (例示化合物番号 803 及び 804)

参考例 38 c の化合物及びモルホリンを用い実施例 85 A と同様の方法によって目的化合物を粘稠性物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.79-0.89 (3H, m), 1.18-1.37 (6H, m), 1.28 (9H, s), 1.73-1.88 (2H, m), 2.36-2.49 (4H, m), 2.60-2.81 (2H, m), 3.42 (2H, s), 3.65-3.78 (4H, m), 3.74-3.89 (1H, m), 6.93-7.41 (7H, m)

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2929, 1648, 1523, 1478, 1455, 1119, 1036, 1011, 865, 754

実施例 86 A の化合物を用い、実施例 85 B と同様にして目的とする塩酸塩を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 2929, 1660, 1515, 1478, 1441, 1366, 1303, 1126, 1083, 755

(実施例 87)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(2

ークロロフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号617 )

参考例38cの化合物及びピラゾールを用い、実施例85Aと同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 103-105℃ (ジクロロメタン-ヘキサン)

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.79-0.91 (3H, m), 1.13-1.40 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.71-1.88 (2H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.71-3.87 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.26-6.30 (1H, s), 6.86-7.56 (9H, m)

IRスペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2958, 2928, 1645, 1534, 1515, 1480, 1418, 1394, 1088, 1038, 765, 753

(実施例88)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル〕-3-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号715 )

参考例25の化合物18.5g (80.8mmol)、ピリジン36.6ml (453mmol)のジクロロメタン250ml溶液を0℃に冷却し、参考例40の化合物と塩化オキサリルより調製した酸クロリド体32.7g (87mmol)の塩化メチレン120ml溶液を50分間かけて滴下した。反応液を飽和重曹水、水飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル1000gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン(3:7)で溶出し、33.0g (収率88%)の目的化合物を無色泡状物質として得た。

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.77-0.88 (3H, m), 1.12-1.31 (6H, m), 1.20 (9H, s), 1.56-1.77 (2H, m), 2.56-2.68 (2H, m), 3.56-3.82 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.00 (1H, d, J=11Hz), 5.05 (1H, d, J=11Hz), 5.19 (2H, s), 6.20-6.27 (1H, m), 6.78-7.54 (14H, m)

IRスペクトル (film) cm<sup>-1</sup>: 2957, 2930, 1669, 1582, 1514, 1476, 1273, 1204, 1088, 751

(実施例89)

N-[2-*t*-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号728)

実施例88の化合物33.0g (58.1mmol)のエタノール(400ml)溶液に10%パラジウム-炭素触媒4.0gを加え、水素気流下40℃で4時間激しく攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を留去した後残渣をシリカゲル1500gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-*n*-ヘキサン(3:2~3:1)で溶出し、22.0g(収率79%)の目的化合物を無色結晶として得た。

mp 136-137℃ (塩化メチレン-*n*-ヘキサン)

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.79-0.89 (3H, m), 1.13-1.31 (6H, m), 1.24 (9H, s), 1.67-1.86 (2H, m), 2.63-2.87 (2H, m), 3.43-3.59 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.23-6.30 (1H, m), 6.68-7.58 (9H, m)

IRスペクトル(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2953, 2931, 1651, 1523, 1478, 1272, 1225, 1088, 762, 735

(実施例90)

N-[2-*t*-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)オクタンアミド (実施例90A) 及びその塩酸塩 (実施例90B) (例示化合物番号717 及び718)

参考例38dの化合物を用い、実施例85Aと同様の方法によって、目的化合物を結晶として得た。

mp 90-91℃ (ジクロロメタン-ヘキサン)

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.75-0.91 (3H, m), 1.07-1.32 (6H, m), 1.21 (9H, s), 1.66-1.78 (2H, m), 2.54-2.73 (2H, m), 3.55-3.72 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.96 (2H, s), 5.01 (1H, d, J=14Hz), 5.04 (1H, d, J=14Hz), 6.78-7.66 (15H, m)

IRスペクトル(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1674, 1522, 1462, 1354, 1324, 1173, 1157, 1092, 1049, 1040, 1001, 965

実施例90Aの化合物を用い、実施例85Bと同様の方法によって目的とする塩酸塩を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2930, 1660, 1638, 1582, 1516, 1475, 1273, 1085, 754, 699, 630

(実施例 9 1)

N - [2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル] - 3 - (2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) オクタンアミド (実施例 9 1 A) 及びその塩酸塩 (実施例 9 1 B) (例示化合物番号 730 及び 855)

実施例 9 0 の化合物を用い、実施例 9 3 A と同様の方法によって、目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.78-0.90 (3H, m), 1.15-1.34 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.66-1.90 (2H, m), 2.66-2.90 (2H, m), 3.44-3.58 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.00 (2H, s), 5.91-6.06 (1H, br. s), 6.68-7.54 (10H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2929, 1668, 1510, 1478, 1366, 1273, 1227, 1180, 1080, 826, 774, 734

実施例 9 1 A の化合物を用い、実施例 8 5 B と同様の方法によって目的とする塩酸塩を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2931, 1657, 1518, 1478, 1272, 1222, 1083, 735, 629

(実施例 9 2)

N - [2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル] - 3 - (2-ヒドロキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号 739)

実施例 9 4 の化合物を用い、実施例 9 3 A と同様の方法によって、目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.82-0.88 (3H, m), 1.18 (9H, s), 1.20-1.27 (6H, m), 1.70-1.82 (2H, m), 2.25-2.31 (0.25H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 2.85-2.91 (0.75H, m), 3.35-3.65 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.27-6.32 (1H, m), 6.82-7.68 (10H, m)

I R スペクトル (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1516, 1455, 1420, 1397, 1364, 1269, 1092, 1053, 976

## (実施例93)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2-ヒドロキシフェニル)オクタンアミド (実施例93A) 及びその塩酸塩 (実施例93B) (例示化合物番号740 及び741)

実施例95の化合物534mg (0.993mmol)のエタノール10ml溶液に2N塩酸0.52ml及び10%パラジウム-炭素触媒537mgを加え、水素気流下5時間激しく攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に飽和重曹水を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽水液を水洗し乾燥した後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル25gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール(19:1)で溶出し383mg (収率86%)の目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.81-0.87 (3H, m), 1.20-1.30 (6H, m), 1.23 (9H, s), 1.68-1.84 (2H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.54-3.64 (1H, m), 4.88 (2H, s), 6.79-6.90 (6H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=8Hz), 7.69 (1H, s)

IRスペクトル(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1656, 1593, 1510, 1455, 1421, 1232, 1108, 1081, 830, 753

実施例93Aの化合物222mg (0.496mmol)のメタノール10ml溶液を水冷し、4N塩化水素/ジオキサン溶液0.25mlを加え、溶媒を留去した。残渣を減圧下乾燥し泡状物質として塩酸塩を得た。

IRスペクトル(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1656, 1574, 1508, 1454, 1364, 1262, 1168, 1084, 833, 754

## (実施例94)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(2-ベンジルオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号719)

参考例38eの化合物及びピラゾールを用い、実施例85Aと同様の方法によって目的化合物を粘稠性物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.80-0.87 (3H, m), 1.17 (9H, s), 1.20-



1.27 (6H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.63-2.80 (2H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=12Hz), 5.04 (1H, d, J=12Hz), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, t, J=2Hz), 6.88-6.97 (4H, m), 7.13-7.40 (10H, m), 7.52 (1H, d, J=2Hz)

I R スペクトル (film): 1662, 1514, 1493, 1453, 1420, 1237, 1163, 1090, 1052, 1025

(実施例 95)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル〕-3-(2-ベンジルオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号720)

参考例 38e の化合物を用い、実施例 85A と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 154-155°C (塩化メチレン-ジイソプロピルエーテル)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.81-0.86 (3H, m), 1.18 (9H, s), 1.20-1.27 (6H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.65-2.81 (2H, m), 3.59-3.69 (1H, m), 4.95 (2H, s), 5.01 (1H, d, J=11.5Hz), 5.04 (1H, d, J=11.5Hz), 6.80-7.40 (15H, m), 7.47 (1H, s)

I R スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1672, 1492, 1451, 1421, 1363, 1237, 1109, 1082, 1025, 914

(実施例 96)

N-(2-tert-ブチル-5-モルホリノメチルフェニル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)オクタンアミド (実施例 96A) 及びその塩酸塩 (実施例 96B)

〕 (例示化合物番号742 及び743)

実施例 102 の化合物を用い、実施例 93A と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.76-0.91 (3H, m), 1.03-1.49 (6H, m), 1.20 (9H, s), 1.47-1.88 (2H, m), 2.48-2.61 (4H, m), 3.39-3.49 (2H, br. s), 3.53-3.67 (1H, m), 3.67-3.85 (4H, m), 6.70-7.39 (8H, m)

I R スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2957, 2928, 1656, 1518, 1455, 1349, 1264, 1117, 864, 753

実施例 9 6 A の化合物を用い、実施例 8 5 B と同様の方法によって目的とする塩酸塩を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2929, 2594, 2553, 1656, 1507, 1455, 1261, 1126, 1083, 754

(実施例 9 7)

N - [ 2 - t - ブチル - 5 - ( 1 - ピラゾリル ) メチルフェニル ] - 3 - ( 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル ) オクタンアミド ( 例示化合物番号 744 )

実施例 1 0 3 の化合物を用い、実施例 9 3 A と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

N M R スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.84 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.12-1.35 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.58-1.83 (2H, m), 2.57-2.76 (2H, m), 3.32-3.53 (1H, m), 3.63 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.25-6.58 (4H, m), 6.88-7.03 (3H, m), 7.22-7.67 (4H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3254, 1656, 1617, 1509, 1468, 1288, 1198, 1159, 958, 835, 756

(実施例 9 8)

N - [ 2 - t - ブチル - 5 - ( 1 - ピラゾリル ) メチルフェニル ] - 3 - ( 5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル ) オクタンアミド ( 例示化合物番号 752 )

実施例 1 0 5 の化合物を用い、実施例 9 3 A と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

N M R スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.76-0.93 (3H, m), 1.08-1.37 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.63-1.92 (2H, m), 2.51-2.80 (2H, m), 3.25-3.44 (1H, m), 3.75 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.30 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.56-6.83 (4H, m), 6.88 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.91-7.02 (1H, m), 7.21-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1657, 1500, 1460, 1439, 1419, 1284, 1219, 1178, 1092, 1034

(実施例 99)

N-(2-tert-ブチル-5-モルホリノメチルフェニル)-3-(5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (実施例 99A) 及びその塩酸塩 (実施例 99B) (例示化合物番号 753 及び 754)

実施例 106 の化合物を用い、実施例 93A と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.75-0.92 (3H, m), 1.06-1.38 (6H, m), 1.28 (9H, s), 1.63-1.88 (2H, m), 2.45 (4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 2.62 (1H, dd,  $J=6\text{Hz}, 14\text{Hz}$ ), 2.71 (1H, dd,  $J=9\text{Hz}, 14\text{Hz}$ ), 3.35-3.52 (1H, m), 3.41 (2H, s), 3.73 (4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 6.61-6.79 (4H, m), 6.91-7.10 (3H, m), 7.23-7.29 (1H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1593, 1500, 1458, 1419, 1375, 1350, 1331, 1281, 1219, 1117

実施例 99A の化合物を用い、実施例 85B と同様の方法によって目的とする塩酸塩を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1500, 1460, 1365, 1282, 1263, 1217, 1124, 1082, 1034

(実施例 100)

N-(2-tert-ブチル-5-モルホリノメチルフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (実施例 100A) 及びその塩酸塩 (実施例 100B) (例示化合物番号 745 及び 746)

実施例 104 の化合物を用い、実施例 93A と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.84 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.15-1.37 (6H, m), 1.28 (9H, s), 1.63-1.78 (2H, m), 2.38-2.49 (4H, m), 2.57-2.80 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.38-3.54 (1H, m), 3.64-3.77 (4H, m), 3.74 (3H, s), 6.28-6.39 (2H, m), 6.97-7.15 (4H, m), 7.23-7.31 (2H, m)

154

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3286, 1656, 1615, 1509, 1468, 1456, 1296, 1117, 1037, 958, 834

実施例 100A の化合物を用い、実施例 93B と同様の方法によって目的とする塩酸塩を泡状物質として得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3222, 1659, 1615, 1594, 1509, 1457, 1294, 1198, 1126, 958, 836

(実施例 101)

N - [2-tert-butyl-5-(1-pyrazolyl) methylphenyl] - 3 - (2,4-dihydroxyphenyl) octanamide (例示化合物番号 701)

実施例 107 の化合物を用い、実施例 93A と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.77-0.91 (3H, m), 1.08-1.39 (6H, m), 1.23 (9H, s), 1.59-1.81 (2H, m), 2.50 (1H, dd,  $J=11\text{Hz}, 14.5\text{Hz}$ ), 2.79 (1H, dd,  $J=4\text{Hz}, 14.5\text{Hz}$ ), 3.38-3.53 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.22-6.31 (2H, m), 6.33-6.45 (1H, m), 6.65-6.74 (1H, br. s), 6.88-7.05 (3H, m), 7.19-7.71 (5H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1618, 1518, 1460, 1419, 1398, 1363, 1302, 1167, 1113, 1092, 976

(実施例 102)

N - [2-tert-butyl-5-morpholinomethylphenyl] - 3 - (2-benzoyloxyphenyl) octanamide (例示化合物番号 721)

参考例 38e の化合物及びモルホリンを用いて、実施例 85A と同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.76-0.87 (3H, m), 1.10-1.31 (6H, m), 1.19 (9H, s), 1.69-1.91 (2H, m), 2.32-2.45 (4H, m), 2.63-2.85 (2H, m), 3.37 (2H, s), 3.58-3.72 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.88-7.47 (13H, m)

I R スペクトル (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3063, 3032, 2957, 1663, 1514, 1493, 1453, 1418, 1349, 1237, 753

(実施例 103)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル〕-3-(4-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号722)

参考例38fの化合物及びピラゾールを用いて、実施例85Aと同様の方法によって目的化合物をガラス状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.10-1.36 (6H, m), 1.24 (9H, s), 1.62-1.84 (2H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 3.38-3.56 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.02 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.23-6.28 (1H, m), 6.48-6.57 (2H, m), 6.85-7.57 (12H, m)

IRスペクトル(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3133, 1661, 1611, 1586, 1516, 1289, 1200, 1161, 1040, 834, 751

(実施例104)

N-〔2-tert-ブチル-5-モルホリノメチルフェニル〕-3-(4-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号723)

参考例38fの化合物及びモルホリンを用い、実施例85Aと同様の方法によって目的化合物を粘稠性物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 0.84 (3H, t, J=6Hz), 1.19-1.41 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.57-1.83 (2H, m), 2.33-2.53 (4H, m), 2.57-2.81 (2H, m), 3.36-3.60 (3H, m), 3.64-3.76 (4H, m), 3.77 (3H, br. s), 5.02 (2H, s), 6.49-6.60 (2H, m), 6.94-7.52 (10H, m)

IRスペクトル(film): 3233, 1738, 1653, 1611, 1505, 1455, 1291, 1117, 1038, 836, 737

(実施例105)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル〕-3-(5-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号725)

参考例38gの化合物及びピラゾールを用いて、実施例85Aと同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.84 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.06-1.35 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.61-1.78 (2H, m), 2.55-2.78 (2H, m), 3.46-3.65 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.25 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.73-6.96 (2H, m), 7.04-7.12 (1H, br. s), 7.21-7.48 (8H, m), 7.52 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

IRスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1659, 1500, 1464, 1419, 1284, 1221, 1180, 1047, 1028

(実施例106)

N-[2-tert-ブチル-5-モルホリノメチルフェニル]-3-(5-ベンジロキシ-2-メトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号724)

参考例38gの化合物及びモルホリンを用い、実施例85Aと同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.77-0.91 (3H, m), 1.05-1.39 (6H, m), 1.28 (9H, s), 1.62-1.80 (2H, m), 2.41 (4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 2.54-2.71 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.50-3.67 (1H, m), 3.68 (4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 6.74-6.81 (2H, m), 6.85-6.91 (1H, br, s), 7.03-7.13 (2H, m), 7.21-7.47 (7H, m)

IRスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1657, 1500, 1456, 1419, 1365, 1298, 1282, 1265, 1221, 1180, 1117, 1043, 1028

(実施例107)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(2,4-ジベンジルオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号726)

参考例38hの化合物及びピラゾールを用い、実施例85Aと同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.77-0.91 (3H, m), 1.10-1.34 (6H, m), 1.16 (9H, s), 1.60-1.82 (2H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 3.44-3.61 (1H, m), 4.95 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 5.00 (2H, s), 5.02 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 5.19 (2H, s), 6.24 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.52-6.63 (2H, m), 6.86-7.01 (2H, m), 7.08-7.17 (1H, m), 7.19-7.46 (13H, m), 7.52 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1670, 1610, 1585, 1504, 1454, 1421, 1392, 1377, 1288, 1257, 1169, 1043, 1026

(実施例 108A)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-ピペリジニルメチルフェニル)-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号43)

実施例 1 と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりにピペリジンを用い目的化合物を無色泡状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.79-0.96 (3H, m), 1.15-1.33 (6H, m), 1.42-1.45 (2H, m), 1.51-1.61 (4H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 2.27-2.39 (4H, br), 2.68-2.78 (2H, m), 3.30-3.40 (3H, m), 5.91 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.65-6.77 (3H, m), 6.95 (1H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, s)

I R スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 2957, 2937, 2861, 2799, 1678, 1502, 1479, 1457, 1421, 1353, 1064, 940, 832

(実施例 108B)

実施例 108A の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号44)

実施例 108A で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3471, 2961, 2935, 2874, 2620, 2516, 1683, 1515, 1457, 1063, 940, 333

(実施例 109A)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルフェニル]-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号560)

実施例 1 と同様の方法によって、参考例 31 の化合物及び 2-エチルイミダゾールの代わりにイミダゾールを用い目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.83-0.90 (3H, m), 1.12-1.34 (6H, m), 1.28 (9H, s), 1.58-1.76 (2H, m), 2.67 (2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.43-3.51 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, s), 6.88 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, s), 7.15 (1H, brs), 7.21

(1H, br. s), 7.29 (1H, d, J=8.3Hz), 7.50 (1H, s)

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2961, 2934, 2860, 1678, 1600, 1575, 1496, 1466, 1422, 1298, 1277, 1260, 1097, 1017

(実施例 109-B)

実施例 109 A の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 561)

実施例 109 A で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2962, 2935, 2860, 2688, 2456, 1681, 1600, 1575, 1495, 1466, 1421, 1367, 1298, 1276, 1260, 1096, 1017

(実施例 110)

N - [2-tert-ブチル-5-[(1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 562)

実施例 1 と同様の方法によって、参考例 31 の化合物及び 2-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールを用い目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 0.81-0.90 (3H, m), 1.11-1.31 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.64-1.75 (2H, m), 2.67 (2H, d, J=7.6Hz), 3.43-3.51 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.25 (1H, t, J=2.2Hz), 6.64 (1H, d, J=8.6Hz), 6.87-6.91 (2H, m), 7.13 (1H, br. s), 7.20 (1H, br. s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=2.2Hz), 7.52 (1H, d, J=1.7Hz)

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2961, 2934, 1678, 1600, 1574, 1515, 1496, 1466, 1421, 1276, 1097, 1017

(実施例 111)

N - [2-tert-ブチル-5-[2-(1-ピラゾリル)エチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 62)

参考例 22 の化合物を用い、実施例 9 (i) と同様の方法によってメシル化試薬と反応させた後、実施例 1 と同様の方法によってピラゾールとの反応を行い目



的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  ppm: 0.83-0.87 (3H, m), 1.12-1.29 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.58-1.89 (2H, m), 2.73-2.76 (2H, m), 3.07 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.28-3.49 (1H, m), 4.31 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.19 (1H, s), 6.69-6.82 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.20-7.26 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ )

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 2933, 2874, 2860, 1681, 1514, 1458, 1397, 1366, 1091, 1055

(実施例 112)

N-[2-tert-ブチル-5-[3-(1-ピラゾリル)プロピル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 108)

参考例 8 の化合物を用い、実施例 9 (i) と同様の方法によってメシル化後、実施例 1 と同様の方法によって 2-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールとの反応を行い目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , 270MHz)  $\delta$  ppm: 0.80-0.88 (3H, m), 1.09-1.33 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.70-1.79 (2H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.49-2.55 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.71-2.77 (2H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 4.12 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.25 (1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.68-6.81 (3H, m), 6.91-7.00 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.23-7.25 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ )

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3463, 2960, 2933, 2874, 1679, 1567, 1514, 1480, 1458, 1421, 1398, 1366, 1092, 1063, 940

(実施例 113)

N-[2-tert-ブチル-5-[3-(1-ピラゾリル)プロピル]フェニル]-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 772)

参考例 43 の化合物を用い、実施例 9-i と同様の方法によってメシル化後、実施例 1 と同様の方法によって 2-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールと

の反応を行い目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)  $\delta$  ppm: 0.78-0.89 (3H, m), 1.13-1.31 (6H, m), 1.29 (9H, s), 1.56-1.78 (2H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 2.45-2.51 (2H, t, J=7.5Hz), 2.67 (2H, d, J=7.5Hz), 3.43-3.54 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=7.0Hz), 6.23 (1H, t, J=2.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.6Hz), 6.88 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=8.2Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0Hz), 7.56 (1H, d, J=1.6Hz)

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2960, 2935, 2873, 1676, 1600, 1568, 1514, 1495, 1466, 1420, 1277, 1096, 1017

(実施例 1 1 4 A)

N - [2 - テーブチル - 5 - (モルホリノメチル) フェニル] - 3 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号774)

参考例 3 1 で得られた化合物及び 2 - エチルイミダゾールの代わりにモルホリンを用い、実施例 1 と同様の方法によって、目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  ppm: 0.83-0.88 (3H, m), 1.13-1.33 (6H, m), 1.29 (9H, s), 1.67-1.74 (2H, m), 2.39-2.41 (4H, m), 2.67 (2H, d, J=7.6Hz), 3.35-3.42 (2H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.68 (4H, t, J=4.5Hz), 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.66 (1H, d, J=8.6Hz), 6.90 (1H, d, J=8.5Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.26-7.30 (1H, m)

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2962, 2934, 2862, 1673, 1599, 1570, 1495, 1466, 1420, 1300, 1277, 1262, 1115, 1097, 1012, 864

(実施例 1 1 4 B)

実施例 1 1 4 A の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号775)

実施例 1 1 4 A で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2965, 2936, 2861, 2519, 2333, 2247, 1682, 1600, 1573, 1495, 1466, 1421, 1300, 1277, 1262, 1126, 1016

(実施例 1 1 5 A)

N-〔2-tert-ブチル-5-〔3-(モルホリノ)プロピル〕フェニル〕-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号776)

参考例43で得られた化合物を用い、実施例9(i)と同様の方法によってメシル化試薬と反応させた後、実施例1と同様の方法によって2-エチルイミダゾールの代わりにモルホリンとの反応を行い目的化合物を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>, 270MHz) δ ppm: 0.78-0.88 (3H, m), 1.11-1.37 (6H, m), 1.29 (9H, s), 1.64-1.81 (4H, m), 2.34 (2H, t, J=7.5Hz), 2.42 (4H, t, J=4.6Hz), 2.53 (2H, t, J=7.8Hz), 2.67 (2H, d, J=7.5Hz), 3.43-3.54 (1H, m), 3.71 (4H, t, J=4.6Hz), 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=8.7Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.10 (2H, br. s), 7.22 (1H, d, J=8.2Hz)

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2960, 2934, 2872, 1675, 1600, 1567, 1495, 1466, 1420, 1276, 1116, 1016

(実施例115B)

実施例115Aの化合物の塩酸塩 (例示化合物番号777)

実施例115Aで得られた化合物を用い、実施例2と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2963, 2874, 2349, 1676, 1600, 1495, 1466, 1420, 1276, 1125, 1016

(実施例116A)

N-〔2-tert-ブチル-5-〔3-(モルホリノ)プロピル〕フェニル〕-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号130)

参考例8の化合物を用い実施例9(i)と同様の方法によってメシル化後、実施例1と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりにモルホリンとの反応を行い目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 0.84-0.89 (3H, m), 1.10-1.41 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.67-1.80 (4H, m), 2.33-2.37 (2H, d, J=7.6Hz), 2.43 (4H, br. s), 2.5

5 (2H, d, J=7.8Hz), 2.70-2.79 (2H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.71 (4H, t, J=4.7Hz), 5.90 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.68-6.79 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=8.1Hz), 6.98 (1H, br. s), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=8.1Hz)

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2959, 2933, 2873, 2863, 2817, 1679, 1479, 1458, 1420, 1364, 1116, 1065

(実施例 116B)

実施例 116A の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 131)

実施例 116A で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2962, 2933, 2874, 2338, 1679, 1601, 1569, 1511, 1479, 1458, 1421, 1367, 1126, 1093, 1064

(実施例 117A)

N-〔2-エープチル-5-(モルホリノメチル)フェニル〕-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号 778)

参考例 32 で得られた化合物及び 2-エチルイミダゾールの代わりにモルホリンを用い実施例 1 と同様の方法によって目的物を無色泡状物質として得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 0.84 (3H, t, J=5.6Hz), 1.27 (9H, s), 1.15-1.35 (6H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 2.38-2.48 (4H, m), 2.63-2.77 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.47-3.55 (1H, m), 3.69 (4H, t, J=4.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.50 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.29 (1H, s)

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2961, 2935, 2861, 1676, 1612, 1570, 1510, 1466, 1265, 1180, 1115, 863, 827

(実施例 117B)

実施例 117A の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 779)

実施例 117A で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2962, 2936, 2860, 2335, 1682, 1510, 1466, 1

263, 1128, 1084, 1035, 964, 867

(実施例 118)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号580)

実施例 117Aと同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールを用い目的化合物を無色泡状物質として得た。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  ppm: 0.84 (3H, t, J=5.9Hz), 1.25 (9H, s), 1.18-1.30 (6H, m), 1.66-1.70 (2H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 3.46-3.53 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.26 (1H, t, J=2.1Hz), 6.49 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=8.1Hz), 7.09 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.25-7.32 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.0Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0Hz)

I Rスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3471, 2960, 2935, 2859, 1678, 1612, 1574, 1510, 1466, 1182, 1036

(実施例 119)

N-[2-tert-ブチル(1-ピラゾリル)ブチル]フェニル-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号154)

参考例 36で得られた化合物を用い、実施例 1と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールを用い目的化合物を無色泡状物質として得た。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  ppm: 0.81-0.88 (3H, m), 1.25 (9H, s), 1.17-1.37 (6H, m), 1.54-1.61 (2H, m), 1.67-1.79 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=8Hz), 2.68-2.79 (2H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=8Hz), 5.89 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.22 (1H, t, J=2Hz), 6.67-6.78 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 7.36 (1H, d, J=2Hz), 7.49 (1H, d, J=2Hz)

I Rスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2959, 2933, 2862, 1679, 1599, 1567, 1514, 1458, 1063, 940

(実施例 120)

N-[2-tert-ブチル-5-[(1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-

(2, 3-ジメトキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号507)

参考例33で得られた化合物及び2-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールを用い、実施例1と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  ppm: 0.82-0.85 (3H, m), 1.23-1.30 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.63-1.78 (2H, m), 2.67 (2H, d, J=7.5Hz), 3.57-3.65 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.26 (1H, t, J=2.1Hz), 6.77 (1H, dd, J=8.1, 1.2Hz), 6.83 (1H, d, J=7.5Hz), 6.90 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03 (1H, t, J=8.0Hz), 7.11 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8.2Hz), 7.38 (1H, d, J=2.2Hz), 7.52 (1H, d, J=1.9Hz)

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2961, 2934, 1679, 1584, 1515, 1479, 1424, 1274, 1167, 1090, 1006

(実施例121A)N-[2-エーブチル-5-(モルホリノメチル)フェニル]-3-(2, 3-ジメトキシフェニル) オクタンアミド (例示化合物番号788)

参考例33で得られた化合物及び2-エチルイミダゾールの代わりにモルホリンを用い、実施例1と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  ppm: 0.83-0.85 (3H, m), 1.12-1.32 (6H, m), 1.28 (9H, s), 1.64-1.81 (2H, m), 2.41 (4H, br. s), 2.68 (2H, d, J=7.4Hz), 3.40 (2H, s), 3.60-3.79 (5H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.79 (1H, d, J=8.0Hz), 6.85 (1H, d, J=7.6Hz), 7.02-7.11 (3H, m), 7.21 (1H, s), 7.22-7.30 (1H, m)

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2962, 2934, 2872, 1673, 1511, 1479, 1302, 1266, 1115, 1008, 864

(実施例121B)実施例121Aの化合物の塩酸塩 (例示化合物番号789)

実施例121Aで得られた化合物を用い、実施例2と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2966, 2874, 2337, 2247, 1683, 1523, 1479, 1456, 1431, 1305, 1264, 1126, 1085, 1006

## (実施例 1 2 2 A)

N-[2-tert-ブチル-5-(モルホリノメチル)フェニル]-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号783)

参考例 3 4 で得られた化合物及び 2-エチルイミダゾールの代わりにモルホリンを用い実施例 1 と同様の方法によって、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  ppm: 0.79-0.88 (3H, m), 1.10-1.44 (6H, m), 1.28 (9H, s), 1.60-1.68 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 2.42 (4H, brs), 2.70 (1H, dd, J=14.5Hz, 6.0Hz), 2.97 (1H, dd, J=14.3Hz, 9.8Hz), 3.39 (2H, br. s), 3.66-3.89 (5H, m), 3.78 (9H, s), 6.11 (2H, s), 7.07-7.11 (3H, m), 7.23-7.30 (1H, m)

IR スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2961, 2936, 2862, 1673, 1608, 1592, 1467, 1456, 1419, 1153, 1116

## (実施例 1 2 2 B)

実施例 1 2 2 A の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号784)

実施例 1 2 2 A で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

IR スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2963, 2861, 2332, 1679, 1608, 1592, 1518, 1467, 1456, 1424, 1153, 1125

## (実施例 1 2 3)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリルメチル)フェニル]-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号785)

参考例 3 4 で得られた化合物及び 2-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールを用い実施例 1 と同様の方法によって、目的化合物を無色泡状物質として得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  ppm: 0.83 (3H, t, J=6.5Hz), 1.27 (9H, s), 1.05-1.32 (6H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J=5.9Hz, 14.5Hz), 2.98 (1H, dd, J=10.0Hz, 14.3Hz), 3.67-3.85 (6H, m), 3.78 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.10 (2H, s), 6.25 (1H, t, J=2.0Hz), 6.89 (1H, d, J=7.0Hz), 7.12 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=2.2Hz), 7.52 (1H, J=2.2Hz)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 2961, 2937, 2860, 1676, 1608, 1592, 1514, 1467, 1422, 1153, 1123, 951

(実施例 1 2 4 A)

N - [ 2 - t - ブチル - 5 - ( 1 - モルホリノブチル ) フェニル ] - 3 - ( 2 , 3 - メチレンジオキシフェニル ) オクタンアミド (例示化合物番号 176 )

参考例 3 6 で得られた化合物及び 2 - エチルイミダゾールの代わりにモルホリンを用い実施例 1 と同様の方法によって、目的化合物を無色泡状物質として得た。

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 0.80-0.88 (3H, m), 1.25 (9H, s), 1.19-1.30 (6H, m), 1.48-1.63 (4H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 2.33 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.38-2.48 (4H, br.), 2.53 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.68-2.79 (2H, m), 3.30-3.37 (1H, m), 3.71 (4H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.90 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.68-6.79 (3H, m), 6.91 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.21 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2959, 2934, 2863, 1679, 1458, 1420, 1365, 1116, 1065, 940, 875

(実施例 1 2 4 B)

実施例 1 2 4 A の化合物の塩酸塩 (例示化合物番号 177 )

実施例 1 2 4 A で得られた化合物を用い、実施例 2 と同様の方法によって目的化合物を粉末状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2962, 2934, 2874, 2338, 1679, 1503, 1458, 1421, 1366, 1125, 1064, 940

(実施例 1 2 5)

N - [ 2 - t - ブチル - 5 - [ ( 1 - ピラゾリル ) メチル ] フェニル ] - 3 - ( 2 , 3 - エチレンジオキシフェニル ) オクタンアミド (例示化合物番号 811 )

参考例 3 5 で得られた化合物及び 2 - エチルイミダゾールの代わりにピラゾールを用い実施例 1 と同様の方法によって、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.83-0.86 (3H, m), 1.14-1.35 (6H, m),



1.25 (9H, s), 1.71-1.77 (2H, m), 2.63-2.73 (2H, m), 3.56 (1H, quint., J=7Hz), 4.08-4.24 (4H, m), 5.23 (2H, s), 6.26 (1H, t, J=2Hz), 6.70-6.82 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=8Hz), 7.02 (1H, s), 7.28-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2Hz), 7.52 (1H, d, J=2Hz)

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2961, 2933, 1679, 1474, 1282, 1090, 1051

(実施例 126)

N-[2-tert-butyl-5-[(1-pyrazolyl)methyl]phenyl]-3-(2-trichloromethylphenyl) octanamide (例示化合物番号 763)

参考例 29f の化合物を用い、実施例 9 (i) と同様の方法によってメシル化後、実施例 1 と同様の方法によってピラゾールとの反応を行い目的化合物を無色結晶として得た。

mp 125-126° (エーテル-ヘキサン)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.80-0.84 (3H, m), 1.03-1.30 (6H, m), 1.32 (9H, s), 1.73-1.91 (3H, m), 2.54-2.72 (2H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.27 (1H, br. s), 6.93 (1H, d, J=8.0Hz), 7.04 (1H, br. s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.42-7.59 (4H, m), 7.65 (1H, d, J=7.7Hz)

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3465, 2961, 2933, 2873, 2863, 1687, 1608, 1575, 1515, 1478, 1455, 1424, 1314, 1160, 1125, 1037

(実施例 127)

N-[2-tert-butyl-5-(2-pyrimidinyl)thiomethylphenyl]-3-(2,4-dimethoxyphenyl) octanamide (例示化合物番号 798)

参考例 37 の化合物 543 mg (1.23 mmol) のジクロロメタン 20 ml 溶液を塩-氷浴で冷却しメタンスルホニルクロリド 114 μl (1.47 mmol) 及びトリエチルアミン 187 μl (1.47 mmol) を順次加えた。5 分間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、得られた液を 2N-HCl、水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去して得られたメシル化物を N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解させ、2-メルカプトピリミジン 224 mg (2.00 mmol) 及びトリエチルアミン 190 μl (1.50 mmol) を加えて 50℃ で 8 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、得られた液を水、次

いで飽和食塩水で洗浄し乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル50 gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチルーヘキサン (3 : 2) で溶出し目的化合物261 mg (収率40%)を泡状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.76-0.90 (3H, m), 1.10-1.34 (6H, m), 1.26 (9H, s), 2.55-2.79 (2H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 3.77 (6H, s), 4.33 (2H, s), 6.39-6.51 (2H, m), 6.89-7.43 (6H, m), 8.46-8.57 (2H, m)

IRスペクトル(film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2930, 1653, 1613, 1565, 1549, 1507, 1464, 1381, 1208, 1038

(実施例 128)

N-[2-tert-ブチル-5-(2-ピリミジニル)スルホニルメチルフェニル]  
]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号801)

実施例 127 の化合物 260 mg (0.48 mmol) 及び重曹 420 mg (5.00 mmol) のジクロロメタン 20 ml 懸濁液に氷冷下 70% m-クロロ過安息香酸 276 mg (1.20 mmol) を加えた。15 分間攪拌した後、亜硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル 25 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し目的化合物 129 mg (収率 47%) を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.79-0.92 (3H, m), 1.12-1.33 (6H, m), 1.23 (9H, s), 1.60-1.78 (2H, m), 2.55-2.72 (2H, m), 3.40-3.56 (1H, m), 3.79 (6H, s), 4.70 (2H, s), 6.42-6.52 (2H, m), 6.95-7.56 (6H, m), 8.88-8.95 (2H, m)

IR スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2930, 1664, 1612, 1566, 1507, 1386, 1324, 1209, 1122, 1036, 833

(実施例 129)

N-[2-tert-ブチル-5-(2-ピリミジニル)アミノメチルフェニル]  
]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド (実施例 129A) 及びその塩酸塩 (実施例 129B) (例示化合物番号 799 及び 800)

参考例 42 の化合物 530 mg (1.20 mmol) 及び 2-クロロピリミジン 230 mg (2.01 mmol) のエタノール 20 ml 溶液を 24 時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加えた後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、次いで飽和重曹水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチルで溶出し目的化合物 190 mg (収率 31%) を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.79-0.90 (3H, m), 1.09-1.38 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 2.57-2.78 (2H, m), 3.41-3.56 (1H, m), 3.77 (6

H, s), 4.54 (1H, s), 4.56 (1H, s), 5.34-5.47 (1H, m), 6.40-6.57 (3H, m), 6.92-7.32 (5H, m), 8.23-8.32 (2H, m)

I R スペクトル (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2930, 1659, 1590, 1532, 1507, 1455, 1410, 1291, 1262, 1208

実施例 129A の化合物 189 mg のエーテル 4 ml 溶液を 0℃ に冷却し、4 N 塩化水素/ジオキサン溶液 90  $\mu$ l を加え生じた沈殿を口取し、粉末状物質として塩酸塩 190 mg を得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2931, 1645, 1507, 1419, 1341, 1290, 1261, 1209, 1157, 1036

(実施例 130)

N-〔2-*t*-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-N'-〔2-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘブチル]尿素 (例示化合物番号 795)

参考例 26 g の化合物 806 mg (2.88 mmol)、ジフェニルホスホリルアシド 620  $\mu$ l (2.88 mmol) 及びトリエチルアミン 365  $\mu$ l (2.88 mmol) のベンゼン 20 ml 溶液を 1 時間加熱攪拌した。室温に戻し参考例 25 の化合物 661 mg (2.88 mmol) のベンゼン 6 ml 溶液を加えさらに 11 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、得られた液を 2 N 塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル 100 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2~3:0) で溶出し目的化合物 454 mg (収率 31%) を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.78-0.86 (3H, m), 1.10-1.31 (6H, m), 1.28 (9H, s), 1.50-1.61 (2H, m), 3.03-3.18 (1H, m), 3.19-3.32 (1H, m), 3.45-3.58 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.40-4.50 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.76 (1H, s), 6.26-6.45 (3H, m), 6.86-6.98 (3H, m), 7.30-7.56 (3H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2931, 1637, 1614, 1561, 1507, 1465, 1421, 1289, 1259, 1209

(実施例 131)

実施例 89 A の p-トルエンスルホン酸塩 (例示化合物番号 731)

実施例 89 A の化合物 111 mg のメタノール溶液に p-トルエンスルホン酸一水和物 44 mg を加え溶媒を留去した。残渣を乾燥しアモルファスとして p-トルエンスルホン酸塩を得た。

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3248, 3124, 1664, 1621, 1610, 1514, 1479, 1442, 1420, 1364, 1272, 1223, 1165, 1121, 1033, 1010, 681

(実施例 132)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル〕-N'-〔2-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)ヘブチル〕尿素 (例示化合物番号 716)

実施例 130 と同様の方法によって、参考例 40 の化合物を用い目的化合物を粘稠性物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.81 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.10-1.65 (8H, m), 1.26 (9H, s), 3.12-3.26 (2H, m), 3.49-3.59 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.40-4.44 (1H, m), 4.82 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 4.92 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 5.74 (1H, s), 6.23 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.71-6.91 (4H, m), 7.03 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29-7.39 (7H, m), 7.51 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ) I R スペクトル (film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1642, 1553, 1476, 1422, 1395, 1366, 1273, 1077, 984, 751

(実施例 133)

N-〔2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル〕-N'-〔2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ヘブチル〕尿素 (例示化合物番号 729)

実施例 89 と同様の方法によって、実施例 132 の化合物を用い目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.80-0.85 (3H, m), 1.18-1.27 (6H, m), 1.23 (9H, s), 1.59-1.69 (2H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 3.44-3.56 (1H, m), 3.70 (3H, s), 4.83-4.87 (1H, m), 5.21 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 5.26 (1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 5.78 (1H, s), 6.32 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.63-6.87 (4H, m), 7.00 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.26-7.31 (1H, m), 7.29 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

), 7.49 (1H, d, J=2Hz), 7.59 (1H, d, J=2Hz)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1640, 1561, 1478, 1441, 1422, 1271, 1228, 1055, 828, 754

(実施例 134) N-[2-*n*-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(2,3-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号858)

参考例 45 で得られた化合物を用いて実施例 9 (i) と同様の方法によってメシル化後、実施例 1 と同様の方法によって、2-エチルイミダゾールの代わりにピラゾールを反応させ、目的化合物を油状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3470, 2963, 2933, 2873, 2861, 1687, 1526, 1481, 1342, 1292, 1102, 1023, 999, 886.

(実施例 135) N-[2-*n*-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルフェニル]-3-(2,3-ジメトキシ-5-メチルアミノフェニル)オクタンアミド (例示化合物番号837)

実施例 134 で得られた化合物 148 mg (0.276 mmol) のエタノール 5 ml 溶液に 5%-パラジウム-炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下室温にて 1.5 時間攪拌し、さらに 50℃にて 7 時間攪拌して接触水添を行なった。触媒を濾去し、溶媒を減圧留去した後、再びエタノール 5 ml に溶解させ、5%-パラジウム-炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下 50℃で 6.5 時間接触水添を行なった。触媒を濾去後、4N-塩化水素-酢酸エチル溶液 0.4 ml を加えてから溶媒を減圧留去した。エタノール 4 ml と 37%ホルマリン水溶液 1 ml と 5%-パラジウム-炭素 70 mg を加えて、再び水素雰囲気下 50℃で 7 時間接触水添を行なった。触媒を濾去し、エタノールを留去後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) にて精製し、目的物を油状物質として得た。

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.82-0.86 (3H, m), 1.27 (9H, s), 1.18-1.29 (6H, m), 1.66-1.80 (2H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 2.86 (3H, s), 3.28

173

-3.35 (2H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.12 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.17 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.25 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0 Hz).

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3393, 2968, 2934, 2873, 1677, 1606, 1577, 1501, 1466, 1425, 1089, 1012.

(参考例1) N-[2-*n*-ブチル-5-(*n*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

参考例13の化合物22.64g(85.7mmol)の塩化メチレン210ml溶液に、氷冷下触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加えた後、さらにオキサリルクロリド11.2ml(128mmol)を5分間で滴下した。反応温度を室温に戻しさらに1時間攪拌し、過剰の試薬及び溶媒を留去し酸塩化物を得た。一方、参考例20の化合物22.9g(78.0mmol)及びピリジン31.5ml(390mmol)の塩化メチレン200ml溶液に、氷冷下先に得た酸塩化物の塩化メチレン150ml溶液を20分間で滴下した。反応混合物をさらに室温で16時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、希塩酸、飽和重曹水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:10)で溶出して目的化合物38.74g(収率92%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.08(6H,s), 0.84~0.86(3H,m), 0.93(9H,s), 1.13~1.32(6H,m), 1.26(9H,s), 1.63~1.84(2H,m), 2.70~2.79(2H,m), 3.26~3.41(1H,m), 4.65(2H,s), 5.89(1H,s), 5.93(1H,s), 6.66~6.82(3H,m), 6.98(1H,br.s), 7.10~7.18(1H,m), 7.28~7.31(2H,m)

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1679, 1473, 1458, 1257, 1104, 1064, 939, 839

(参考例2) N-[2-*n*-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

参考例1で得られた化合物38.74g(72mmol)のテトラヒドロフラン200ml溶液に、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリドテトラヒドロフラン溶液216ml(216mmol)と酢酸12.3ml(216mmol)の混合溶液を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を留去し残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去



しヘキサン-エーテルで結晶化して目的化合物29. 11 g (収率95%) を結晶として得た。

mp 135-136 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84~0.89 (3H, m), 1.12~1.34 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.57~1.80 (3H, m), 2.69~2.79 (2H, m), 3.30~3.37 (1H, m), 4.60 (2H, s), 5.91 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.69~6.80 (3H, m), 7.00 (1H, br. s), 7.12 (1H, d, J=8 Hz), 7.31 ~7.33 (2H, m)

IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3396, 3259, 2960, 1664, 1523, 1456, 1250, 1024, 729

(参考例3) N-[2-tert-ブチル-5-ブロモメチルフェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド

参考例2で得られた化合物15. 00 g (35. 2 mmol) 及び四臭化炭素14. 03 g (42. 3 mmol) の塩化メチレン400 ml 溶液に、氷冷下トリフェニルホスフィン11. 09 g (42. 3 mmol) を加え、室温でさらに30分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン (1:6~1:5) で溶出し17. 19 g (定量的収率) の目的化合物を結晶として得た。mp 119~120 °C (ヘキサン-エーテル)

NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84~0.90 (3H, m), 1.20~1.32 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.63~1.82 (2H, m), 2.73 (2H, d, J=7.5Hz), 3.31~3.37 (1H, m), 4.40 (2H, s), 5.90 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.69~6.79 (3H, m), 6.99 (1H, br. s), 7.12 ~7.15 (1H, m), 7.29~7.31 (1H, m), 7.41 (1H, br. s)

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3464, 1680, 1479, 1458, 1257, 1053, 939, 877, 831

(参考例4) N-(2-isopropyl-6-chloromethylphenyl)-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド

参考例13で得られた化合物18. 83 g (71. 24 mmol) を用い、参

考例 1 と同様の方法によって酸塩化物を得た。この酸塩化物の塩化メチレン 500 ml 溶液に 2-イソプロピル-6-(クロロメチル) アニリン塩酸塩 (参考例 21 で得られた化合物) 13.07 g (59.37 mmol) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、ジイソプロピルエチルアミン 23.02 g (78.1 mmol) を 15 分間で滴下した。その後 1 時間で反応温度を徐々に室温まで上昇させ、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル (5:1) で溶出し目的化合物 21.39 g (収率 84%) を油状物質として得た。

NMR スペクトル ( $400\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84~0.87 (3H, m), 1.06 (3H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.08 (3H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.21~1.32 (6H, m), 1.65~1.82 (2H, m), 2.65~2.92 (3H, m), 3.28~3.37 (1H, m), 3.93~4.07 (1H, m), 4.28 (1H, br. d,  $J=11\text{Hz}$ ), 5.96 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 5.99 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 6.72~6.79 (3H, m), 6.91 (1H, s), 7.15~7.28 (3H, m)

IR スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3414, 1677, 1488, 1458, 1258, 1064, 940

(参考例 5) N-(2-イソプロピル-5-ホルミルフェニル)-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド

参考例 2 で得られた化合物 6.00 g (14.1 mmol) のクロロホルム 100 ml 溶液に二酸化マンガン 60 g を加え、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液をセライトを用い口過し、二酸化マンガン塩化メチレンで数回洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、溶媒を留去し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン (1:5~1:2) で溶出し 5.21 g (収率 87%) の目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル ( $270\text{MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.85~0.91 (3H, m), 1.07~1.33 (6H, m), 1.30 (9H, s), 1.65~1.86 (2H, m), 2.77 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.32~3.41 (1H, m), 5.92 (1H, s), 5.95 (1H, s), 6.69~6.83 (3H, m), 7.05 (1H, br. s), 7.48~7.51 (1H, m), 7.63~7.65 (1H, m), 7.88 (1H, s), 9.90 (1H, s)

IR スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3474, 1699, 1608, 1571, 1478, 1458, 1258,

1063, 939, 830

(参考例6) N-[2-tert-ブチル-5-[(E)-2-エトキシカルボニル  
エテニル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタン  
アミド

55%油性水素化ナトリウム244mg(5.60mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド12ml懸濁液に、氷冷下2-ジエトキシホスホリル酢酸エチルエステル1.11ml(5.60mmol)を5分間で滴下し、室温に戻して30分間攪拌した。再び氷冷し参考例5で得られた化合物1.58g(3.73mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド6ml溶液を5分間で滴下し、さらに室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で数回、飽和食塩水で1回洗浄し、乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:3~1:2)で溶出し1.02g(収率58%)の目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 0.83~0.85(3H,m), 1.14~1.28(6H,m), 1.28(9H,s), 1.33(3H,t,J=7.5Hz), 1.68~1.80(2H,m), 2.75(2H,d,J=7.5Hz), 3.31~3.37(1H,m), 4.25(2H,q,J=7.5Hz), 5.89(1H,s), 5.94(1H,s), 6.35(1H,d,J=16Hz), 6.75~6.83(3H,m), 6.99(1H,br.s), 7.22(1H,br.s), 7.32~7.35(1H,m), 7.51(1H,br.s), 7.56(1H,d,J=16Hz)

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup> : 3470, 1702, 1670, 1479, 1458, 1419, 1369, 1275, 1183, 1063, 983

(参考例7) N-[2-tert-ブチル-5-[(1E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタン  
アミド

参考例6で得られた化合物1.00g(2.03mmol)の塩化メチレン25ml溶液に、-78℃で、三フッ化ホウ素エーテル錯体250 $\mu$ l(2.03mmol)を加え30分間攪拌した。次いで同温度で1.0M水素化ジイソブチルアルミニウムヘキサン溶液8.14mlを5分間で滴下しさらに1時間30分攪拌した。同温度で5M酢酸塩化メチレン溶液10.4mlを3分間で滴下し

、反応を停止させ、室温に戻した後、さらに10%酒石酸水溶液80mlを加え20分間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、分配して得られる有機層を、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出し目的化合物407mg(収率44%)を結晶として得た。

mp 75-77° (酢酸エチル-ヘキサン)

NMRスペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.80~0.90(3H,m), 1.15~1.34(6H,m), 1.27(9H,s), 1.64~1.80(3H,m), 2.72~2.80(2H,m), 3.30~3.38(1H,m), 4.28(2H,d, J=5.5Hz), 5.90(1H,s), 5.92(1H,s), 6.28(1H,dt J=16Hz, 5.5Hz), 6.50(1H,d, J=16Hz), 6.69~6.80(3H,m), 6.98(1H,br.s), 7.12(1H,d, J=8.5Hz), 7.25~7.35(1H,m), 7.37(1H,br.s)

IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3400, 1679, 1478, 1458, 1418, 1258, 1064, 970

(参考例8) N-[2-*t*-ブチル-5-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシ)フェニルオクタンアミド

i N-[2-*t*-ブチル-5-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

参考例6の方法に従い参考例5で得られた化合物2.48g(5.86mmol)を用い、粗製N-[2-*t*-ブチル-5-[(E)-2-エトキシカルボニルエチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミドを得た。この化合物のエタノール45ml溶液に10%Pd-C318mgを加え、3時間水素気流下激しく攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、触媒をエタノールで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:5~1:2)で溶出し2.90g(定量的収率)のエステル誘導体を油状物質として得た。

NMRスペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84~0.90(3H,m), 1.19~1.30(9H,m), 1.25(9H,s), 1.28~1.30(2H,m), 2.57(2H,t, J=7.5Hz), 2.68~2.78(2H,m)

, 2.85 (2H, t, J=7.5Hz), 3.29~3.37 (1H, m), 4.13 (2H, q, J=7.5Hz), 5.90 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.69~6.80 (3H, m), 6.94 (1H, br. s), 6.96 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=8.5Hz)

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 1728, 1679, 1478, 1458, 1283, 1060, 950, 830

ii i で得られた化合物を用い参考例7と同様の方法によって65%の収率で目的化合物を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84~0.86 (3H, m), 1.10~1.37 (7H, m), 1.26 (9H, s), 1.68~1.80 (2H, m), 1.82~1.88 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=7.5Hz), 2.69~2.79 (2H, m), 3.30~3.38 (1H, m), 3.62~3.66 (2H, m), 5.90 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.69~6.80 (3H, m), 6.94~7.00 (2H, m), 7.22~7.26 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=7Hz)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1679, 1479, 1458, 1295, 1061, 939, 829

(参考例9) N-[2-tert-ブチル-5-(2-ヒドロキシエトキシメチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシ)フェニルオクタンアミド

55%油性水素化ナトリウム667mg (15.3mmol) にN,N-ジメチルホルムアミド18mlを加え、氷冷しエチレングリコール5.69ml (10.2mmol) を5分間で滴下した。室温で30分間攪拌した後、再度氷冷し参考例3で得られた化合物5.00g (10.2mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液を5分間で滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で数回、飽和食塩水で1回洗浄し乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出し、目的化合物2.60g (収率54%) を油状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.86 (3H, m), 1.10~1.36 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.68~1.90 (3H, m), 2.69~2.80 (2H, m), 3.30~3.37 (1H, m), 3.58 (2H, t, J=5Hz), 3.74 (2H, t, J=5Hz), 4.48 (2H, s), 5.90 (1H, s), 5.94 (1H, s),

6.69~6.80 (3H, m), 7.02 (1H, br. s), 7.08 (1H, m), 7.30 ~7.38 (2H, m)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3593, 3467, 1679, 1478, 1458, 1257, 1110, 939, 831

(参考例 10) N-[2-tert-ブチル-5-(3-ヒドロキシプロポキシメチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

参考例 9 と同様の方法によって、1,3-プロパンジオールを用い、目的化合物を油状物質として得た。

NMR スペクトル (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83~0.86 (3H, m), 1.22~1.30 (6H, m), 1.26 (9H, s), 1.66~1.95 (5H, m), 2.69~2.80 (2H, m), 3.30~3.38 (1H, m), 3.61 (2H, t, J=6Hz), 3.78 (2H, t, J=6Hz), 4.44 (2H, s), 5.91 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.69~6.80 (3H, m), 7.01 (1H, br. s), 7.06 ~7.08 (1H, m), 7.29~7.33 (2H, m)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3450, 1679, 1479, 1458, 1295, 1061, 939, 829

(参考例 11) 3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)-2-エトキシカルボニル-2-プロペン酸 エチル エステル

2,3-メチレンジオキシベンズアルデヒド 3.40 g (22.7 mmol)、マロン酸ジエチルエステル 4.0 ml (26.6 mmol)、安息香酸 72 mg (0.6 mmol)、及びピペリジン 0.09 ml (0.9 mmol) のベンゼン 7 ml 溶液をデーン-スターク トラップをつけ 4 時間半加熱還流した。冷後エーテルで反応液を希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲル 250 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-アセトン (5:1) で溶出し少量の不純物を含む目的化合物の画分 6.42 g を得た。これをヘキサン-エーテルで再結晶すると 5.70 g (収率 86%) の目的化合物が結晶として得られた。

mp 53-54°C

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.30 (3H, t, J=7Hz), 1.33 (3H, t, J=7Hz), 4.30 (2H, q, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=7Hz), 6.01 (2H, s), 6.75~7.95 (3H, m), 7.90 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1727, 1692, 1458, 1379, 1279, 1266, 1254, 1234, 1083, 930

(参考例 12) 2- [1- (2, 3-メチレンジオキシフェニル) ヘキシル]  
マロン酸 ジエチル エステル

2. 9 M ベンチルマグネシウムブロミド エーテル溶液 10 ml を氷冷し、参考例 11 で得られる化合物 5.70 g (19.5 mmol) のエーテル 3 ml 溶液を 10 分間で加えた。同温度で 20 分間攪拌した後、反応液を 10% 塩酸-氷の中に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を数回水洗し乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 250 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5) で溶出し目的化合物 5.35 g (収率 76%) を結晶として得た。

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.75~0.9 (3H, m), 0.98 (3H, t,  $J=7$  Hz), 1.05 ~1.4 (6H, m), 1.28 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.5~1.8 (2H, m), 3.35 ~3.5 (1H, m), 3.8~4.0 (3H, m), 4.23 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 5.90 (1H, s), 5.95 (1H, s), 6.6~6.8 (3H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 2958, 2933, 1755, 1732, 1457, 1369, 1302, 1251, 1177, 1148, 1056, 1034, 932, 730

187

(参考例 13) 3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタン酸

(i) 2-[1-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ヘキシル]マロン酸

参考例 12 で得られた化合物 5.35 g (14.7 mmol) のエタノール 50 ml 溶液に、水酸化ナトリウム 2.95 g (73.8 mmol) の水 5 ml 溶液を加え 60℃ で 30 分間攪拌した。冷後反応液に水を加えエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にし酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥した。溶媒を留去し残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し 4.13 g (収率 91%) のジカルボン酸を結晶として得た。mp 147-148℃

(ii) i で得られた化合物 4.13 g (13.4 mmol) にキシレン 80 ml を加え 3 時間加熱還流した。溶媒を留去し残渣をシリカゲル 150 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し塩化メチレン-メタノール (20:1) で溶出し 2.54 g の目的化合物を結晶として得、さらに不純物を含む画分 1.04 g を得た。後者をシリカゲル 50 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行い、同一溶媒系で溶出し、さらに 0.59 g の目的化合物を得た。合計収量 3.13 g (収率 88%) mp 52~52.5℃

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.83 (3H, t, J=7.0Hz), 1.1~1.32 (6H, m), 1.55~1.75 (2H, m), 2.6~2.8 (2H, m), 3.1~3.25 (1H, m), 5.91 (2H, s), 6.6~6.8 (3H, m)

IR スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 2957, 2930, 1739, 1709, 1458, 1290, 1252, 1058, 940, 775, 730

(参考例 14)

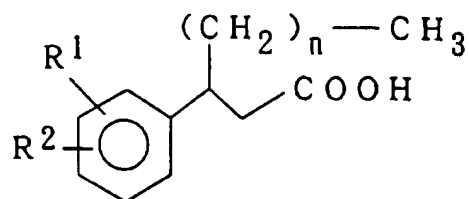
2,3-メチレンジオキシベンズアルデヒドのかわりに置換ベンズアルデヒドを用い参考例 11 と同様の方法によって対応するプロペン酸誘導体を得た。それらを用いさらに、参考例 12 及び 13 と同様の方法によって目的とするカルボン酸 14a~d を得た。

n-ペンチルマグネシウム ブロミドのかわりに n-ヘプチルマグネシウム ブロミド又は n-プロピルマグネシウム ブロミドを用い、参考例 12 と同様の方法によってマロン酸誘導体を得た。それらを用い参考例 13 と同様の方法によ



183

ってカルボン酸 14 e ~ f を得た。



参考例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	mp℃ (再結晶溶媒)	IR (KBr)
14a	4-Cl	H	4	75~76 (AcOEt-Hex)	2924, 2858, 1698, 1495, 1319, 1267, 1095, 1015, 932, 826
14b	3-Cl	H	4	油状物質	2957, 2930, 2858, 1700, 1597, 1574, 1468, 1433, 1414, 1298, 1225, 1200, 1082°
14c	2-Cl	H	4	油状物質	1711, 1476, 1441, 1414, 1300, 1225, 1103, 1052, 1038, 942, 754, 731°
14d	2-OMe	H	4	油状物質	1707, 1601, 1588, 1493, 1464, 1439, 1291, 1242, 1032, 934, 753°
14e	2,3-OCH <sub>2</sub> O-		6	油状物質	3062, 1710, 1458, 1292, 1251, 1066, 943, 774, 729°

/ p. 4

14f    2,3-OCH<sub>2</sub>O-    2    58~60    3063, 1710, 1458, 1302,  
1252, 1053, 929, 773, 727

---

• liquid film で測定した。

(参考例 15)    3-フェニルオクタン酸

(i)    3-フェニルオクタン酸エチルエステル

1 Mベンチルマグネシウム    ブロミド    テトラヒドロフラン溶液 40 ml を氷  
冷し、ヨウ化第一銅 3.80 g (20 mmol) を加え 5 分間同温度で攪拌した。  
次いでケイ皮酸    エチル    エステル 1.76 g (10 mmol) 及びトリメチ  
ルシリル    クロリド 3.2 ml (25 mmol) のテトラヒドロフラン 6 ml 溶  
液を同温度で 5 分間で加え、さらに 10 分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモ  
ニウム水溶液に注ぎよく攪拌した後、混合物をセライトを用い口過し不溶物を除  
去した。口液を酢酸エチルで 2 回抽出し、抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去した。  
残渣をシリカゲル 120 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサ  
ン-酢酸エチル (20 : 1) で溶出しエステル誘導体 2.04 g (収率 82%) を  
油状物質として得た。

I R スペクトル (liquid film) cm<sup>-1</sup> : 1736, 1603, 1495, 1454, 1419, 1373,  
1335, 1298, 1257, 1161, 1113, 1036

(ii) i で得られた化合物 2.03 g (8.19 mmol) のエタノール 20 ml  
溶液に水酸化ナトリウム 979 mg (24.5 mmol) の水 5 ml 溶液を加  
え室温で終夜攪拌した。反応液を希塩酸で酸性にしエーテルで抽出した。抽出液  
を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、溶媒を留去し 1.80 g (定量的収率) の目  
的化合物を油状物質として得た。

I R スペクトル (neat) cm<sup>-1</sup> : 1709, 1603, 1495, 1454, 1412, 1294, 1284,  
1223, 1169, 1113, 1076

(参考例 16)    (+)-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル) オクタン  
酸

(i) (-) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ヘプチルアルコール  
特開平5-310678に記載される (-) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ヘプタン酸 ( $[\alpha]_D^{25} = -49.7^\circ$  (C=1.05 エタノール)) 2.02 g (8.05 mmol) のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液にボラン-メチルスルフィド錯体 0.97 ml (9.7 mmol) を6分間で滴下し、さらに70分間攪拌した。メタノール 1 ml を徐々に加え反応を停止させ、20分間さらに攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をエーテルに溶解させ、水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後溶媒を留去しアルコール誘導体 1.89 g (収率99%) を油状物質として得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84 (3H, t, J=6Hz), 1.15~1.70 (9H, m), 2.64~2.75 (1H, m), 3.64 (1H, dd, J=8Hz, J=11Hz), 3.71 (1H, dd, J=6Hz, 11Hz), 5.94 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 6.70 (1H, d, J=2Hz), 6.76 (1H, d, J=8Hz)

IR スペクトル (liquid film) : 3360, 1487, 1441, 1379, 1246, 1188, 1042, 938, 859, 810

$[\alpha]_D^{21} = -19.1^\circ$  (C=1.05  $\text{CHCl}_3$ )

(ii) (+) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ヘプチルブロミド

i で得られた化合物 1.89 g (8.00 mmol)、トリフェニルホスフィン 3.15 g (12.0 mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液を氷冷し、四臭化炭素 3.81 g (11.5 mmol) を少量ずつ加えた。2分後に冷浴を取り除き室温で13時間、加熱還流下80分間攪拌した。反応液を室温に戻し、そのままシリカゲル 25 g にチャージし酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出し目的化合物を含む画分を得た。それを濃縮し、残渣をシリカゲル 100 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し塩化メチレン-ヘキサン (1:2) で溶出して油状物質として 2.27 g の臭化物 (収率94%) を得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84 (3H, t, J=7Hz), 0.84 (3H, t, J=7Hz), 1.13~1.30 (6H, m), 1.47~1.60 (1H, m), 1.80~1.91 (1H, m), 2.79~2.90 (1H, m), 3.49 (1H, dd, J=7Hz, J=10Hz), 3.50 (1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 5.95 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 6.66 (1H, d, J=2Hz), 6.76 (1H, d, J=8Hz)

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1505, 1489, 1443, 1241, 1042, 938, 859, 810

$[\alpha]_D^{25} = 2.8^\circ$  ( $C = 1.66$   $\text{CHCl}_3$ )

(iii) 削片状マグネシウム 199 mg (8.19 mmol) にエーテル 2 ml 及び触媒量のヨウ素を加え、ii で得られた臭化物 2.11 g (7.05 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液の約 1/10 量を加え攪拌下加熱して反応を開始させた。残った臭化物を含む溶液を 7 分間で滴下し、さらに 90 分間加熱還流した。反応液をドライアイス-アセトン浴で冷却し、乾燥した炭酸ガスを反応液中に導入し同温度で 80 分間、室温で 15 分間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸 5 ml を滴下して酸性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和塩化アンモニウム水溶液で順次洗浄し乾燥した後、溶媒を留去した。

得られた残渣をエチルエーテルに溶解し 1 N-水酸化ナトリウム水溶液で 2 回抽出した。水層を合わせ 2 N 塩酸で酸性にしエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲル (25 g) を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-*n*-ヘキサン (1:1) で溶出し、目的化合物 1.19 g (64%) を結晶として得た。

mp 77-78°C (ヘキサン)

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.17~1.30 (6H, m), 1.45~1.69 (2H, m), 2.54 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 15\text{Hz}$ ), 2.58 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}, 15\text{Hz}$ ), 2.92~3.05 (1H, m), 5.93 (2H, s), 6.63 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1702, 1505, 1491, 1443, 1306, 1244, 1104, 1036, 936, 808

$[\alpha]_D^{25} = 17.0^\circ$  ( $C = 1.08$   $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 17) (-) - 3 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) オクタン

酸

参考例 16 と同様にして (+) - 2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ヘプタン酸 ( $[\alpha]_D^{25} 47.0^\circ$  ( $C = 1.23$ , エタノール)) を用いて目

187

的化合物を結晶として得た。

m p 77~78°C (ヘキサン)

$[\alpha]_D^{26} -17.2^\circ$  (C=1.07 CHCl<sub>3</sub>)

(参考例18) 2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチル-1-ニトロベンゼン

(i) 2-tert-ブチル-5-ヒドロキシメチル-1-ニトロベンゼン

4-tert-ブチル-3-ニトロ安息香酸6.0g (26.9mmol) 及びトリエチルアミン3.12g (30.9mmol) のテトラヒドロフラン60ml溶液に、氷冷下、クロルギ酸エチル3.12g (28.8mmol) のテトラヒドロフラン10ml溶液を10分間で滴下した。同温度で45分間攪拌した後、反応液をセライトでろ過し、さらに沈殿をテトラヒドロフランで洗浄した。ろ液と洗液を合わせた溶液を、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム3.76g (99.5mmol) のテトラヒドロフラン40mlと水40mlの混合液に25分間で滴下し、さらに2時間同温度で攪拌した。反応液を濃縮し、テトラヒドロフランをできるだけ留去した。残渣をエーテル-水に分配し、水層よりエーテル抽出を行った。有機層を合わせ、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(20:80~30:70)で溶出し5.24g (93%)の目的化合物を油状物質として得た。

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.40 (9H, s), 4.69 (2H, d, J=5Hz), 7.33 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=9.5Hz), 7.53 (1H, d, J=9.5Hz)

(ii) 2-tert-ブチル-5-(メタンスルホニルオキシメチル)-1-ニトロベンゼン iで得られた化合物を用い、実施例9-iと同様な方法によりメタンスルホニル誘導体とした。

(iii) 2-tert-ブチル-5-(ヨードメチル)-1-ニトロベンゼン

iiで得られた化合物2.00g (6.96mmol) のアセトン40ml溶液にヨウ化ナトリウム1.65g (11mmol) を室温下に加え、さらに50℃で20分間攪拌した。反応混合物をろ過し、酢酸エチルで結晶を洗浄した。ろ液を

濃縮し、残渣を再び酢酸エチルに溶かして水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。溶媒を留去し、目的化合物 2.18 g (収率 98%) を結晶として得た。

m p 98–99°C (塩化メチレン–エーテル–ヘキサン)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1530, 1370, 1250, 1169, 1061, 886, 839, 807, 627

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.39 (9H, s), 4.39 (2H, s), 7.32 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

(iv) iii で得られた化合物 5.06 g (15.9 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液にイミダゾール 5.49 g (80.6 mmol) を氷冷下に加え、同温度で 5 分室温で 50 分間攪拌した。反応液を 1 N 炭酸ナトリウム水溶液 20 ml と氷の混合物中に加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル (150 g) を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール/塩化メチレン (1:20–1:15) で溶出し油状物質として目的化合物 3.86 g (94%) を得た。

NMR スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.39 (9H, s), 5.13 (2H, s), 6.90–6.92 (1H, m), 7.08–7.19 (3H, m), 7.54 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, s)

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1673, 1534, 1441, 1372, 1285, 1233, 1079, 1030, 824, 737

(参考例 19) 2-tert-ブチル-5-(1-イミダゾリル)メチルアニリン

参考例 18 で得られた化合物 3.85 g (14.8 mmol) のメタノール 100 ml 溶液に、氷冷下垂鉛末 9.74 g (149 mmol) を加え、さらに酢酸 4.9 ml を 4 分間で滴下した。同温度で 10 分、室温で 70 分間攪拌した後、反応液をセライトを用い口過し、さらに下垂鉛末を塩化メチレンで洗浄した。口液と洗液を合わせ、溶媒を留去し、残渣に 3 N アンモニア水を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液を乾燥後溶媒を留去し目的化合物 3.31 g (収率 98%) を結晶として得た。

m p 89–91.5°C (ジイソプロピルエーテル)

NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.40 (9H, s), 3.86 (2H, br. s), 5.00 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.50 ~ 6.56 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.20 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, s)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3345, 1688, 1644, 1572, 1511, 1428, 1306, 1225, 1106, 920

(参考例 20) 2-*tert*-ブチル-5-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル) アニリン

(i) 2-*tert*-ブチル-5-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1-ニトロベンゼン

参考例 18-i で得られた化合物 5.24 g (25.0 mmol) の塩化メチレン 50 ml 溶液に氷冷下 *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド 4.15 g (27.5 mmol)、トリエチルアミン 3.85 ml (27.6 mmol) 及び 4-N, N-ジメチルアミノピリジン 815 mg (0.503 mmol) を加えた。反応温度を室温に戻し 40 分間攪拌した。反応液をヘキサノール (1:1) で希釈し、水、希塩酸、水、重ソウ水、飽和食塩水で順次洗浄した。溶媒を留去し残渣をシリカゲル 100 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し塩化メチレン-ヘキサン (1:1) で溶出し 8.04 g (収率 99%) の目的化合物を油状物質として得た。

(ii) i で得られた化合物 25.19 g (77.9 mmol) のメタノール 270 ml 溶液に亜鉛末 81 g (1.24 mol) を加え、さらに氷冷下酢酸 10.8 ml を加えた。発熱が収まった後、3 時間加熱還流した。反応温度を室温に戻し、セライトを用い口過した。亜鉛をメタノールで洗い、洗液と口液を合わせ、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和重ソウ水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し 22.9 g (定量的収率) の目的化合物を油状物質として得た。本化合物は精製せず次の反応に用いた。

I R スペクトル (liquid film) : 3493, 3385, 1622, 1572, 1508, 1470, 1464, 1423, 1367, 1304, 1255, 1095

(参考例 21) 2-*i*-プロピル-6-(クロロメチル) アニリン塩酸塩

(i) 2-*i*-プロピル-6-(メチルチオメチル)アニリン

2-*i*-プロピルアニリン 11.2 g (82.9 mmol) とジメチルスルフィド 7.22 g (116 mmol) の塩化メチレン 200 ml 溶液に *N*-クロロスクシンイミド 15.51 g (116 mmol) を内温 15~20℃ に保ちながら 20 分間で加えた。15 分後に トリエチルアミン 11.73 g (116 mmol) を加え 9 時間加熱還流した。溶媒を留去しエーテルを加え、生じた不溶物を口過した。口液を濃縮し得られた残渣をシリカゲル 300 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-塩化メチレン (4:0~4:1) で溶出してスルフィド誘導体 10.45 g (65%) を油状物質として得た。

IR スペクトル (liq film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3447, 3354, 1623, 1460, 1447, 1280, 1268, 1242, 1049, 747

(ii) 2-*i*-プロピル-6-メチルスルフィニルメチルアニリン

(i) で得られた化合物 10.21 g (52.3 mmol)、炭酸ナトリウム 5.31 g (50 mmol) の塩化メチレン 200 ml 懸濁液を氷冷し、70% *m*-クロロ過安息香酸 12.9 g (52.3 mmol) を 15 分間で加え、さらに 1 時間 30 分同温度で攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し飽和重曹水、亜硫酸ナトリウム水溶液、水で洗浄した。溶媒を留去し、残渣をエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶し 7.74 g の一番晶を得た。母液を濃縮し、さらに同溶媒で再結晶をくり返すことによって、さらに 0.75 g の *s*-オキシド誘導体を得た。合計収量 8.49 g (収率 77%)。

$\text{mp}$  91~91.5℃ (塩化メチレン-ジイソプロピルエーテル)

IR スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3465, 3367, 1644, 1461, 1437, 1417, 1018, 948, 752

(iii) 2-*i*-プロピル-6-(クロロメチル)アニリン塩酸塩

(ii) の化合物 7.74 g の 1, 2-ジクロロエタン 80 ml 溶液を 50℃ に加熱し、ガス導入管を用い塩化水素ガスを 35 分間通じた。室温に冷却し、ヘキサン 50 ml を加えた。析出した結晶を口過した後、結晶をヘキサンで洗浄し 7.78 g (収率 96%) のアニリンの塩酸塩を粉末として得た。



本化合物は精製せず次の工程で用いた。

(参考例 22) N-[2-tert-ブチル-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

(i) N-[2-tert-ブチル-5-[(E)-2-メトキシエテニル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

メトキシメチルトリフェニルホスホニウム クロリド 6.55 g (19.1 mmol) のテトラヒドロフラン 100 ml 懸濁液に氷冷下 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 11.9 ml (19.1 mmol) を 5 分間で加え、同温度でさらに 30 分間攪拌した。次いで、参考例 5 で得られる化合物 2.70 g (6.37 mmol) のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 5 分間で加え、同温度で 1 時間、室温で 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1) で溶出し目的化合物を油状物質として得た。

IR スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1679, 1660, 1644, 1479, 1458, 1156, 1063, 937

(ii) N-[2-tert-ブチル-5-(2-オキソエチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

i で得られた化合物 253 mg (0.56 mmol) のテトラヒドロフラン 6 ml 溶液に 2 N 塩酸 1.5 ml を加え 50℃ で 5 時間攪拌した。室温に戻し酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル (2:1) で溶出し目的化合物 156 mg (収率 63%) を油状物質として得た。

IR スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1680, 1479, 1458, 1423, 1063, 950, 939

(iii) ii で得られた化合物 149 mg (0.341 mmol) のエタノール 3 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 13 mg (0.341 mmol) を加え 15

分間さらに攪拌した。アセトンを加え反応を停止させ、反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で溶出し目的化合物90mg(収率60%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.80~0.89(3H,m), 1.15~1.34(6H,m), 1.26(9H,s), 1.52~1.84(3H,m), 2.67~2.81(4H,m), 3.24~3.41(1H,m), 3.81(2H,t, J=6.5Hz), 5.90(1H,s), 5.94(1H,s), 6.62~6.80(3H,m), 6.92~7.01(2H,m), 7.17(1H,br.s), 7.23~7.28(1H,m)

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 1682, 1480, 1458, 1334, 1171, 1060, 939

(参考例23) 3-(2-メトキシフェニル)-3-ベンチルオクタン酸

(i) 1-(2-メトキシフェニル)-1-ベンチルヘキサノール

1. 0M n-ベンチルマグネシウム ブロミド テトラヒドロフラン溶液45mlに、2-メトキシ安息香酸メチルエステル3.15g(19.0mmol)のテトラヒドロフラン10ml溶液を5分間で滴下し、さらに室温で30分間攪拌した。次いで、氷冷下飽和塩化アンモニウムクロリド水溶液を加え反応を停止させ、n-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)の混合溶媒で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥して溶媒を留去した。残渣をシリカゲル150gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9)で溶出し、目的化合物5.19g(収率98%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83(6H,t, J=7Hz), 1.10~1.33(12H,m), 1.71~1.81(2H,m), 1.91~2.02(2H,m), 3.81(1H,s), 3.86(3H,s), 6.89~6.98(2H,m), 7.19~7.28(2H,m)

IRスペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$  : 3500, 1487, 1464, 1437, 1283, 1235, 1181, 1030, 915, 754

(ii) 3-(2-メトキシフェニル)-3-ベンチルオクタンチオ-*S*-酸 フェニルエステル

iで得られた化合物2.11g(7.58mmol)及び1-フェニルチオ-

193

1-tert-ブチルジメチルシリルオキシエテン4.20g (15.8mmol)の塩化メチレン20ml溶液に、氷冷下三フッ化ホウ素エチルエーテル錯体1.9ml (15.4mmol)を2分間で滴下し、同温度で15分室温で15分間攪拌した。再び氷冷し、飽和重曹水を加え反応を停止した。反応液をn-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)の混合溶媒で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル(100g)を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:20)で溶出し無色油状の目的物615mg (19%)を得た。

NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.84(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.00~1.32(12H, m), 1.79~2.05(4H, m), 3.28(2H, s), 3.87(3H, s), 6.86~6.92(2H, m), 7.13~7.32(7H, m)

IRスペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1707, 1464, 1439, 1291, 1241, 1100, 1061, 1026, 841, 747

(iii) iiで得られた化合物847mg (2.05mmol)のエタノール30ml溶液に、2N水酸化ナトリウム10mlを加え12時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣に2N塩酸を加えて酸性としてn-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)の混合溶媒で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去して得た残渣をシリカゲル(50g)を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(3:7)で溶出し無色結晶の目的物570mg (87%)を得た。

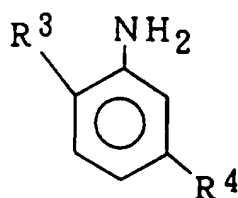
mp 79-80°C (酢酸エチル-n-ヘキサン)

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.83(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.96~1.30(12H, m), 1.80~1.98(4H, m), 2.93(2H, s), 3.80(3H, s), 6.84~6.91(2H, m), 7.13~7.21(2H, m), 9.40(1H, br. s)

IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1470, 1436, 1406, 1346, 1234, 1102, 1022, 952, 751

4-tert-プロピル-3-ニトロ安息香酸を用い、参考例18と同様の方法によ

り2-*i*-プロピル-5-(1-イミダゾリル)メチル-1-ニトロベンゼンを得、それをさらに参考例19の方法によって還元し、2-*i*-プロピル-5-(1-イミダゾリル)メチルアニリン(参考例24aの化合物)を得た。また、参考例18-iiで得られた化合物を参考例18-ivと同様の方法によって2-メチルイミダゾールと反応させ2-*t*-ブチル-5-(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル-1-ニトロベンゼンを得、それをさらに参考例19の方法によって還元し、2-*t*-ブチル-5-(2-メチル-1-イミダゾリル)メチルアニリン(参考例24b)の化合物を得た。



参考例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	mp℃ (再結晶溶媒)	IR (KBr)
24a	<i>i</i> Pr		98~100 (イソプロピル エーテル)	3459, 3318, 3182, 2963, 1645, 1611, 1576, 1508, 1435, 1430, 1318, 1266, 1236, 1078, 1031, 956, 914, 862, 829, 797, 735, 658
24b	<i>t</i> -Bu		122 ~123 (酢酸エチルー ヘキサン)	3479, 3312, 1643, 1572, 1502, 1423, 1277, 1155, 991, 769, 729, 503

195

(参考例 25)

2-tert-ブチル-5-(1-ピラゾリル)メチルアニリン

参考例 18 (iii) で得られた化合物及びピラゾールを用い、参考例 18 (iv) と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

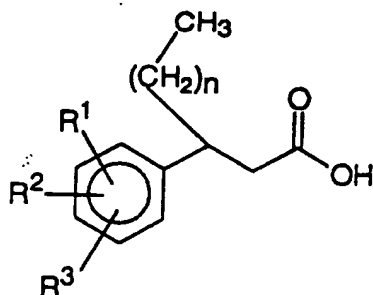
mp 96-97 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.39 (9H, s), 3.80-3.90 (2H, br. s), 5.20 (2H, s), 6.26 (1H, t, J=2Hz), 6.46 (1H, d, J=2Hz), 6.59 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.38 (1H, d, J=2Hz), 7.53 (1H, d, J=2Hz)

IR スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3470, 3331, 1638, 1509, 1426, 1367, 1265, 1090, 1048, 747

(参考例 26)

参考例 14 と同様の方法によって、カルボン酸誘導体 26a~26j を得た。

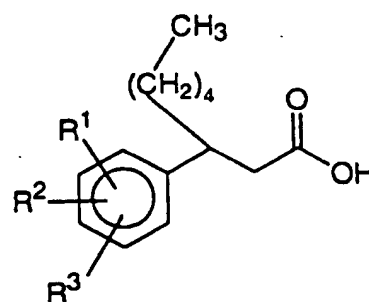


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	mp °C	IR (KBr)
26a	2,3-OCH <sub>2</sub> O		H	5	油状物質	1709, 1457, 1250, 1060, 942, 774, 729 (liquid film)
26b	3-tBu	4-OH	5-t-Bu	4	97-98 (ヘキサン)	3631, 1706, 1436, 1235, 1154, 936, 878, 770
26c	2,3-OCH <sub>2</sub> O		H	3	46-48 (ヘキサン)	1701, 1462, 1305, 1252, 1065, 942, 774, 730
26d	2-O-allyl	3-Me	H	4	油状物質	1709, 1466, 1422, 1258,

						1188, 1092, 990, 928, 785, 762
26e	2-Cl	3-Cl	H	4	58-59 (ヘキサン)	1702, 1423, 1305, 1044, 788, 722
26f	4-OMe	H	H	4	油状物質	2930, 1709, 1613, 1513, 1464, 1300, 1248, 1179, 1115, 1038, 828 (liquid film)
26g	2-OMe	4-OMe	H	4	52-53 (ヘキサン)	1701, 1612, 1587, 1504, 1466, 1437, 1421, 1319, 1294, 1265, 1209, 1155, 1124, 1045
26h	2-OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	4	油状物質	1707, 1493, 1453, 1412, 1379, 1291, 1239, 1123, 1025, 751 (liquid film)
26i	2-OMe	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	4	粘稠性物質	2361, 1707, 1613, 1505, 1455, 1291, 1200, 1161, 1038, 735, 697 (film)
26j	2-OCH <sub>2</sub> Ph	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	4	84-85 (エーテルー ヘキサン)	1705, 1610, 1585, 1508, 1452, 1429, 1383, 1300, 1261, 1215, 1182, 1136

## (参考例 27)

参考例 14 と同様の方法により  
カルボン酸 27a ~ 27f を得た。



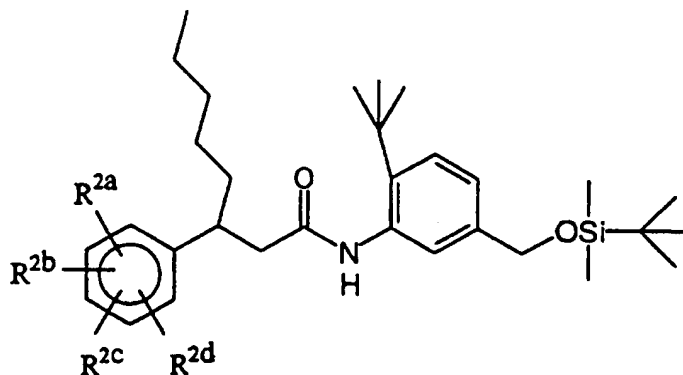
参考例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	mp℃ (再結晶溶媒)	IR (CHCl <sub>3</sub> )
27a	2-OMe	3-OMe	4-OMe	油状物質	2960, 2933, 1741, 1709, 1601, 1496, 1466, 1276, 1097
27b	2-OMe	4-OMe	5-OMe	39-41 (エーテルー ヘキサン)	2959, 2934, 1708, 1612, 1511, 1466, 1400, 1134, 860
27c	2-OMe	3-OMe	H	油状物質	3088, 2959, 2933, 2860, 1709, 1585, 1479, 1432, 1074, 1006
27d	2-OMe	4-OMe	6-OMe	油状物質	3097, 2959, 2933, 1705, 1608, 1593, 1493, 1419, 1153, 1128, 1063, 950
27e	2,3-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O		H	油状物質	2959, 2931, 1741, 1709, 1474, 1456, 1283, 1090
27f	2-CF <sub>3</sub>	H	H	72-73 (ヘキサン)	3515, 2959, 2932, 2863, 1745, 1712, 1609, 1494, 1456, 1414, 1314, 1161, 1128, 1038

(参考例 28)

3 - (2, 3 - メチレンジオキシフェニル) オクタン酸のかわりに参考例 27

で得られた置換フェニルオクタン酸を用い、参考例 1 と同様の方法によって対応するオクタンアミド誘導体を得た。

表中、Me はメチル基を、Ph はフェニル基を、AcOEt は酢酸エチルを、Hex はヘキサンを示す。



参考例 番 号	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>2d</sup>	mp (°C) (再結晶溶媒)	IRスペクトル (cm <sup>-1</sup> ) (測定溶媒)
28a	2-OMe	3-OMe	4-OMe	H	油状物質	2958, 2932, 2859, 1676, 1495, 1465, 1420, 1260, 1097, 1016, 839 (CHCl <sub>3</sub> )
28b	2-OMe	4-OMe	5-OMe	H	130-131 (AcOEt-Hex)	2959, 2932, 2859, 1676, 1510, 1466, 1106, 839 (CHCl <sub>3</sub> )
28c	2-OMe	3-OMe	H	H	油状物質	2959, 2932, 2859, 1679, 1514, 1479, 1260, 1088, 1006 (CHCl <sub>3</sub> )
28d	2-OMe	4-OMe	6-OMe	H	油状物質	2959, 2931, 2859, 1675, 1608, 1593, 1466, 1420, 1153, 1124, 951, 839



					(CHCl <sub>3</sub> )
28e	2-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-3	H	H	粘稠性液体	2958, 2931, 2859, 1678, 1473, 1282, 1259, 1090, 839 (CHCl <sub>3</sub> )
28f	2-CF <sub>3</sub>	H	H	泡状物質	2959, 2932, 2860, 1683, 1515, 1472, 1422, 1314, 1161, 1124, 1037, 839 (CHCl <sub>3</sub> )

(参考例 29 a)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(2, 3-エチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

参考例 28 e で得られた化合物 7.92 g (14.3 mmol) のメタノール 200 ml 溶液にバトールエンスルホン酸一水和物 320 mg を加え室温で 10 分間攪拌した。反応後溶媒を減圧で留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後溶媒を留去し得られた固体をヘキサンで洗浄し濾過することにより 5.90 g (収率 94%) の目的化合物を無色粉末状物質として得た。

• mp 127-128 °C

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3607, 3427, 2960, 2932, 1678, 1514, 1474, 1283, 1089, 1051

(参考例 29 b)

N-[2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド

参考例 28 a で得られた化合物を用い、参考例 2 と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3607, 2960, 2934, 1676, 1600, 1495, 1466,

1097, 1016, 884, 829

(参考例 29 c)

N-〔2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル〕-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例 28 b で得られた化合物 6.02 g (10.3 mmol) のメタノール 100 ml 溶液に室温で 10% 塩化水素メタノール溶液 5 ml を加え 15 分間攪拌した。反応後メタノールを留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン (2:1) で溶出し目的化合物 4.59 g (収率 95%) を油状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3607, 3419, 2960, 2935, 1676, 1611, 1571, 1510, 1479, 1466, 1180, 827

(参考例 29 d)

N-〔2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル〕-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例 28 d で得られた化合物を用いて参考例 29 c と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 118-120 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3606, 3403, 2960, 2935, 1732, 1675, 1608, 1592, 1153, 1124, 950

(参考例 29 e)

N-〔2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル〕-3-(2, 3-ジメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例 28 c で得られた化合物を用いて参考例 29 c と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3427, 2961, 2934, 1678, 1514, 1479, 1274, 1080, 1006

(参考例 29 f)

20/

N-〔2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル〕-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)オクタンアミド

参考例 28 f で得られた化合物を用いて参考例 29 c と同様の方法によって目的化合物を無色の結晶として得た。

mp 147-147.5 °C (酢酸エチル-ヘキサン)

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3608, 3461, 2961, 2933, 2874, 1683, 1518, 1478, 1456, 1423, 1161, 1125, 1037

(参考例 30)

N-〔2-tert-ブチル-5-(4-ヒドロキシブチル)フェニル〕-3-(2, 3-メチレンジオキシ)フェニルオクタンアミド

(i) N-(2-tert-ブチル-5-ホルミルフェニル)-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

実施例 1 で得られた化合物 6.00 g (14.1 mmol) のクロロホルム 100 ml 溶液に二酸化マンガンを 60 g を加え、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、二酸化マンガンを塩化メチレンで数回洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、溶媒を留去し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン (1:5~1:2) で溶出し 5.21 g (収率 87%) の目的化合物を泡状物質として得た。

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3474, 1699, 1608, 1571, 1478, 1458, 1258, 1063, 939, 830

(ii) N-〔2-tert-ブチル-5-[3-(1, 3-ジオキサン-2-イル)プロピル]フェニル〕-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

2-(1, 3-ジオキサン-2-イル)エチルトリフェニルホスホニウムブロミド 5.66 g (12.4 mmol) のテトラヒドロフラン 43 ml 溶液を -20 °C に冷却し、1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 7.73 ml (12.4 mmol) を加え 1 時間攪拌した。この溶液に参考例 8 の化合物 2.62 g (6.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を -20 °C で加えた。反

応液を室温にもどしそのまま21時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ついで飽和の食塩水で洗浄し乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出し、3.16g(収率98%)のオレフィン体をシス、トランスの混合物として得た。得られたオレフィン体の混合物135mg(0.26mmol)のエタノール8ml溶液に10%Pd-C14mgを加え、1時間水素気流下激しく攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、触媒をエタノールで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出し109mg(収率77%)の目的物を油状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2959, 2932, 2861, 1679, 1458, 1146, 1064, 989, 940, 830

(iii) N-[2-tert-ブチル-5-(4-オキシブチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド

(i) で得られた化合物99mg(0.19mmol)のジオキサン2ml溶液に室温で塩化クロム(III)149mg(0.94mmol)、4規定塩酸水溶液1.6mlを加え45分間加熱還流した。室温に冷却後水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出し、アルデヒド体65mg(収率74%)を油状物質として得た。

IRスペクトル( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2959, 2933, 2874, 2862, 1723, 1679, 1567, 1458, 1063, 939, 831

(iv) (iii) で得られた化合物54mg(0.12mmol)のエタノール2ml溶液に室温で水素化ホウ素ナトリウム5mg(0.12mmol)を加え1時間攪拌した。反応後、少量のアセトンで過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解し、水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和の食塩水で洗浄した。乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに

203

付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 3) で溶出し目的化合物 43 mg (収率 81%) を油状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3625, 3460, 2934, 1679, 1567, 1459, 1062, 939, 831

(参考例 31)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ブロモメチル)フェニル]-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド

参考例 3 と同様の方法によって、参考例 29b の化合物を用い目的化合物を泡状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3607, 2960, 2934, 1676, 1600, 1495, 1466, 1420, 1297, 1277, 1260, 1097, 1016

(参考例 32)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ブロモメチル)フェニル]-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミド

参考例 3 と同様の方法によって、参考例 29c の化合物を用い目的化合物を物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 2935, 2859, 1678, 1612, 1570, 1510, 1466, 1400, 1300, 1182, 861, 827

(参考例 33)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ブロモメチル)フェニル]-3-(2,3-ジメトキシフェニル)オクタンアミド

参考例 3 と同様の方法によって、参考例 29e の化合物を用い目的化合物を無色結晶として得た。

mp 119-120°C (ヘキサン-酢酸エチル)

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3473, 3418, 2961, 2934, 1679, 1584, 1515, 1479, 1421, 1300, 1274, 1080, 1006

(参考例 34)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ブロモメチル)フェニル]-3-(2,4

208

、6-トリメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例3と同様の方法によって、参考例29dの化合物を用い目的化合物を無色泡状物質として得た。

I R スペクトル (Liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2859, 1672, 1608, 1591, 1514, 1466, 1418, 1205, 1152, 1123, 1063, 950, 815, 756, 637

(参考例35)

N-[2-tert-ブチル-5-(1-ブロモメチル)フェニル]-3-(2,3-エチレンジオキシフェニル) オクタンアミド

参考例3と同様の方法によって、参考例29aの化合物を用い目的化合物を無色泡状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 2932, 1679, 1474, 1282, 1088

(参考例36)

N-[2-tert-ブチル-5-(4-ブロモブチル)フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル) オクタンアミド

参考例30で得られた化合物を用いて、参考例3と同様の方法により目的化合物を淡黄色油状物質として得た。

I R スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 2933, 2862, 1679, 1502, 1479, 1458, 1365, 1063, 940

(参考例37)

N-[2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル) オクタンアミド

(i) N-[2-tert-ブチル-5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル) オクタンアミド

参考例26gの化合物2.67g (9.54 mmol) のジクロロメタン30 ml 溶液に、塩化オキサリル1.24 ml (14.3 mmol) 次いでN, N-ジメチルホルムアミド2滴を加え室温で2.5時間攪拌した。溶媒及び過剰の試薬を留去して得られた酸塩化物をジクロロメタン20 ml に溶解し、氷冷下ピリジン2 ml を一度に、次いで参考例20の化合物2.80g (9.56 mmol)

205

) のジクロロメタン 10 ml 溶液を 3 分間で滴下した。さらに、30 分間同温度で攪拌した後、水を加え反応を停止させ溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し結晶を得た。

mp 117-118°C

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3272, 1652, 1612, 1586, 1506, 1464, 1418, 1290, 1258, 1208, 1157, 1110

(ii) N-[2-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)オクタンアミド

(i) で得られた化合物 460 mg (0.828 mmol) のメタノール 9 ml とジクロロメタン 1 ml 溶液を氷冷し、攪拌しながら濃塩酸 0.1 ml を加え同温度で 40 分間放置した。反応液をエーテルで希釈し、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。乾燥後、溶媒を留去しヘキサン-酢酸エチルで再結晶し 353 mg (収率 96%) の目的化合物を結晶として得た。

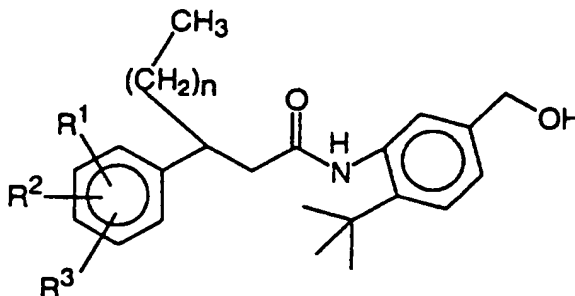
mp 125-126°C

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.76-0.92 (3H, m), 1.09-1.35 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.59-1.79 (2H, m), 2.57-2.81 (2H, m), 3.49 (1H, quint,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.78 (6H, s), 4.58 (2H, s), 6.41-6.51 (2H, m), 7.01-7.38 (5H, m)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3248, 1672, 1614, 1587, 1527, 1508, 1460, 1419, 1363, 1296, 1261, 1209, 1157, 1047

(参考例 38)

参考例 37 と同様の方法によって対応するカルボン酸を用いアルコール誘導体 38a~38h を得た。



参考例 番 号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	mp(℃) (再結晶溶媒)	IRスペクトル (cm <sup>-1</sup> ) (測定法)
38a	2-OMe	H	H	4	91-93 (酢酸エチル- ヘキサン)	3422, 3277, 1661, 1520, 1495, 1466, 1439, 1414, 1363, 1292, 1279, 1242, 1124, 1082, 1049 (KBr)
38b	4-OMe	H	H	4	127-128 (酢酸エチル- ヘキサン)	3356, 3250, 1665, 1513, 1467, 1303, 1248, 1179, 1048, 828, 558 (KBr)
38c	2-Cl	H	H	4	126-127 (塩化メチレン -ヘキサン)	3429, 2957, 2927, 2870, 2859, 1670, 1652, 1530, 1478, 1081, 1047, 1038, 826, 753 (KBr)
38d	2-OCH <sub>2</sub> Ph	3-OMe	H	4	アモルファス	3293, 2957, 2931, 1660, 1584, 1518, 1476, 1273, 1216, 1080, 754 (film)
38e	2-OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	4	泡状物質	1657, 1493, 1453, 1418, 1364, 1237, 1111, 1023, 824, 751
38f	2-OMe	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	4	泡状物質	3270, 1655, 1612, 1506, 1455, 1290, 1259, 1201, 1160, 1039, 832 (KBr)
38g	2-OMe	5-OCH <sub>2</sub> Ph	H	4	泡状物質	1655, 1522, 1518, 1500, 1460, 1419, 1363, 1282, 1221, 1180, 1045, 1028 (KBr)



38h 2-OCH<sub>2</sub>Ph 4-OCH<sub>2</sub>Ph H 4 泡状物質 1659, 1610, 1585, 1504,  
1454, 1421, 1377, 1290,  
1263, 1169, 1115, 1026  
(film)

---

(参考例39)

3-(5-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)オクタン酸

(i) 2-ヒドロキシ-5-ベンジルオキシ安息香酸ベンジルエステル

2, 5-ジベンジルオキシ安息香酸ベンジルエステル174mg (0.41mmol)のベンゼン4ml溶液に臭化マグネシウムエーテル錯体127mg (0.49mmol)を加え70℃にて4時間攪拌した。室温にもどしジエチルエーテルで希釈し希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲル10gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-*n*-ヘキサン(4:6~1:1)で溶出して得られる画分をジエチルエーテル-*n*-ヘキサンで再結晶し目的物109mg(収率79%)を結晶として得た。

mp 69-70℃

NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.00(2H, s), 5.37(2H, s), 6.92(1H, d, J=9Hz), 7.15(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.28-7.47(11H, m), 10.36(1H, s)

IRスペクトル(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3032, 2963, 2874, 1672, 1612, 1489, 1472, 1452, 1389, 1375, 1333, 1284, 1246, 1228, 1209, 1196, 1066, 1016

(ii) 2-メトキシ-5-ベンジルオキシ安息香酸ベンジルエステル

(i)で得られた化合物41.42g(0.12mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド100ml溶液に炭酸カリウム17.12g(0.12mmol)とヨウ化メチル87.92g(0.62mmol)を加え80℃で9時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し水層が中性になるまで水洗しさらに飽和食塩水で洗浄した。

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲル1kgを用い

るカラムクロマトグラフィーに付しn-ヘキサン-酢酸エチル(5:1)で溶出し目的物38.8g(収率89%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.86(3H, s), 5.02(2H, s), 5.34(2H, s), 6.92(1H, d, J=9Hz), 7.09(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.26-7.47(10H, m), 7.46(1H, d, J=3Hz)

IRスペクトル(liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 3065, 3032, 2945, 1728, 1583, 1500, 1456, 1419, 1377, 1284, 1240, 1203, 1068, 1028

(iii) 2-メトキシ-5-ベンジルオキシ安息香酸

(ii) で得られた化合物24.02g(69.0mmol)のメタノール120ml溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液27.6ml(138mmol)を加え3時間加熱還流を行った。室温にもどした後水を加え濃塩酸で酸性とし酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で4回洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をジクロロメタン-ジエチルエーテルで再結晶し目的物17.10g(収率96%)を結晶として得た。

mp 113-114°C

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.04(3H, s), 5.08(2H, s), 7.01(1H, d, J=9Hz), 7.19(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.27-7.48(5H, m), 7.79(1H, d, J=3Hz), 10.73-11.15(1H, br. s)

IRスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1709, 1500, 1464, 1456, 1431, 1362, 1284, 1263, 1227, 1209, 1026, 1011

(iv) N, O-ジメチル-(2-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル)カルボヒドロキサム酸

(iii) で得られた化合物16.79g(65.0mmol)のジクロロメタン84ml溶液を氷冷下、塩化オキサリル11.5ml(130mmol)についてN, N-ジメチルホルムアミドを1滴加え、同温度で10分間、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られる酸塩化物を再びジクロロメタン160mlに溶かし氷冷下にてN, O-ジメチルヒドロキシアミン・塩酸塩7.61g(78.0mmol)とピリジン15.7ml(195mmol)を加え30分間攪拌

209

した。ジエチルエーテルで希釈し希塩酸、2 N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をジクロロメタン-ジエチルエーテルで再結晶し目的物 18.57 g (収率94%) を結晶として得た。

mp 86-87°C

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.09-3.43(3H, br. s), 3.33-3.74(3H, br. s), 3.80(3H, s), 5.02(2H, s), 6.81-7.01(3H, m), 7.27-7.45(5H, m)

I Rスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1630, 1504, 1470, 1454, 1431, 1381, 1302, 1275, 1228, 1186, 1024

(v) 5-ベンジルオキシ-1-(1-オキソヘキシル)-2-メトキシベンゼン

1. 0Mのn-ベンチルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液 184.9 ml (185 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml で希釈し塩-氷で冷却して (iv) で得られた化合物 18.57 g (61.6 mmol) のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を肉温 0°C~2°C で15分間かけて滴下しさらに同温度で1時間攪拌した。氷冷した5%塩酸エタノール溶液 200 ml の中に反応液を注ぎ反応を停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲル 400 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付しn-ヘキサソ-ジクロロメタン (1:2) で溶出し 18.75 g (収率98%) の目的物を結晶として得た。

mp 39-40°C (n-ヘキサン)

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.23-1.42(2H, m), 1.56-1.76(2H, m), 2.95(2H, t, J=7Hz), 3.85(3H, s), 5.04(2H, s), 6.90(2H, d, J=9Hz), 7.06(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.26-7.48(6H, m)

I Rスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2949, 2862, 1664, 1580, 1491, 1456, 1421, 1279, 1219, 1171, 1049, 1020

(vi) 3-(2-メトキシ-5-ヒドロキシフェニル)オクタン酸エチルエステル

n-ヘキサンで2回洗浄した55%油性水素化ナトリウム3.90g (89.2 mmol) のテトラヒドロフラン100ml懸濁液に氷冷下ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル20.00g (89.2 mmol) のテトラヒドロフラン80ml溶液を10分間で滴下した。室温にもどし20分間攪拌し再び氷冷して(v) で得られた化合物18.39g (59.4 mmol) を4回に分けて加えた。4時間加熱還流した後室温にもどしジエチルエーテルで希釈し希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣38.67gを得た。これを再びエタノール200mlに溶かし、10%パラジウム-炭素触媒6.81gを加え水素雰囲気下室温にて4時間30分攪拌をした。セライトを用いて触媒を口過した後溶媒を留去し残渣をシリカゲル400gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しジクロロメタン-酢酸エチル(20:1)で溶出し目的物15.36g (収率87%)を油状物質とした。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.05-1.33 (6H, m), 1.16 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.52-1.73 (2H, m), 2.59 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.46 (1H, quint,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 4.05 (2H, quart,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.72 (1H, s), 6.59-6.67 (2H, m), 6.69-6.76 (1H, m)

(vii) 3-(2-メトキシ-5-ベンジルオキシフェニル)オクタン酸エチルエステル

(vi) で得られた化合物2.58g (8.76 mmol) のアセトン50ml溶液に炭酸セシウム2.86g (8.77 mmol) と臭化ベンジル3.00g (17.6 mmol) のアセトン10ml溶液を加え5時間加熱還流した。室温にもどしジエチルエーテルで希釈し水次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をシリカゲル100gを用いるカラムクロマトグラフィーに付しジクロロメタン-n-ヘキサン(3:2)で溶出し目的物2.84g (収率84%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.03-1.32 (6H, m), 1.16 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.51-1.68 (2H, m), 2.58 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.48 (1H, quint,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 4.04 (2H, quart,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.00 (2H, s), 6.73-6.81 (3H, m), 7.

21/

27-7.47 (5H, m)

(viii) 3-(2-メトキシ-5-ベンジルオキシフェニル) オクタン酸

(vii) の化合物 18.88 g (49.1 mmol) のエタノール溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 19.6 ml (98.2 mmol) を加え 1 時間加熱還流した。ジエチルエーテル-n-ヘキサン (1:1) で希釈し 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で 2 回抽出した。抽出液を合わせ濃塩酸で酸性にしてジエチルエーテルで抽出し水次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し目的物 17.52 g (定量的収率) を油状物質として得た。

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.82 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.01-1.33 (6H, m), 1.52-1.71 (2H, m), 2.59 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}, 16\text{Hz}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}, 16\text{Hz}$ ), 3.46 (1H, quint,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.74-6.82 (3H, m), 7.27-7.47 (

5H, m)

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1707, 1608, 1587, 1499, 1464, 1423, 1379, 1221, 1180, 1045, 1028

(参考例 40)

3 - (2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) オクタン酸

(i) 2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒド

2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンズアルデヒド 25 g (164 mmol) の DMF 300 ml 溶液に、臭化ベンジル 23 ml (194 mmol), 炭酸カリウム 27 g (195 mmol) を加え、50℃で15時間、攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、酢酸エチル - n - ヘキサン (10 : 1) で抽出した。抽出液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を留去して 40 g (粗製) の目的化合物を油状物質として得た。

(ii) 1 - (2 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) ヘキサノール

(i) で得られた化合物 39 g (161 mmol) のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 0℃に冷却し、1.0 M 臭化 n - ベンチルマグネシウムテトラヒドロフラン溶液 200 ml を 30 分間かけて滴下した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチル - n - ヘキサン (1 : 1) で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル 1250 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - n - ヘキサン (1 : 4) で溶出し、39 g (収率 77%) の目的化合物を油状物質として得た。

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 2932, 1586, 1478, 1455, 1440, 1267, 1211, 1203, 1083, 1069

(iii) 2' - ベンジルオキシ - 3' - メトキシヘキサノフェノン

塩化オキサリル 12.8 ml (149 mmol) のジクロロメタン 100 ml 溶液を -78℃に冷却し、ジメチルスルホキシド 21.1 ml (297 mmol) のジクロロメタン 50 ml 溶液を 50 分間かけて滴下した。25 分間同温度で攪拌した後、(ii) で得られた化合物 39 g (124 mmol) のジクロロメタ

213

ン70ml溶液を35分間かけて滴下した。さらに同温度で30分攪拌した後、トリエチルアミン91ml (653mmol) を50分間かけて滴下した。同温度で15分間攪拌した後、冷浴を取り除き、室温に戻した。反応液を水200ml, 1N塩酸, 水, 飽和食塩水で順次洗浄し乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル750gを用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-*n*-ヘキサン (1:5) で溶出し、34.3g (収率89%) の目的化合物を油状物質として得た。

IRスペクトル(liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2957, 2932, 1682, 1578, 1472, 1457, 1374, 1310, 1266, 1219, 1079

(iv) 3-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル) オクタン酸エチルエステル

水素化ナトリウム5.7g (131mmol) のテトラヒドロフラン400ml懸濁液を水浴で冷却しジエチルホスホノ酢酸エチルエステル26.4ml (130mmol) を30分間かけて滴下した。水浴を取り除き、1時間攪拌した後、(iii) で得られた化合物34.3g (110mmol) のテトラヒドロフラン100ml溶液を1時間かけて滴下し、さらに15時間加熱還流した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、酢酸エチル-*n*-ヘキサン (1:1) で抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去することにより、45gの油状物質を得た。この油状物質のエタノール350ml溶液に10%パラジウム-炭素触媒5.0gを加え、水素気流下40℃で激しく5時間攪拌した。触媒をセライトを用いて濾去し、溶媒を留去することにより29.0gの少量の不純物を含む3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) オクタン酸エチルエステルを油状物質として得た。

上記の化合物29.0gのアセトン300ml溶液に、臭化ベンジル15.0ml (126mmol)、炭酸カリウム17.0g (126mmol) を加え、15時間加熱還流した。固型物を濾去し、溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチルに溶かし、水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲル750gを用いるカラムクロマトグラフィーに

21/4

付し、酢酸エチル-*n*-ヘキサン (1:7~1:6) で溶出し、28.5 g (収率75%, 3工程) の目的化合物を油状物質として得た。

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2931, 1734, 1476, 1455, 1275, 1211, 1204, 1177, 1162, 751, 698

(v) 3-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル) オクタン酸

3-(2-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル) オクタン酸エチルエステル 28.5 g (74 mmol) のエタノール 300 ml 溶液に水酸化ナトリウム 15 g (375 mmol) の 80 ml 水溶液を加え、40 分加熱還流した。塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を留去することにより 26 g (定量的収率) の目的物を油状物質として得た。

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.72-0.86 (3H, m), 0.97-1.30 (6H, m), 1.41-1.68 (2H, m), 2.45-2.63 (2H, m), 3.52-3.68 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.99 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 5.03 (1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 6.72-7.53 (8H, m)

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2956, 2930, 2859, 1708, 1584, 1476, 1275, 1204, 1178, 1087

(参考例 41)

N-[2-*n*-ブチル-5-(ヒドロキシメチル) フェニル]-6-シクロペンチル-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) ヘキサンアミド

参考例 14 と同様の方法によって、6-シクロペンチル-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) ヘキサン酸を油状物質として得た。

I R スペクトル (liquid film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1709, 1457, 1356, 1293, 1252, 1059, 942, 834, 774, 729

上記のヘキサン酸誘導体を用い、参考例 37 と同様の方法によって目的化合物を結晶として得た。

mp 83-84°C (ジクロロメタン-ヘキサン)

I R スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3235, 1657, 1530, 1457, 1363, 1250, 1058, 940, 774, 730



(参考例 4 2)

N-〔2-tert-ブチル-5-(アミノメチル)フェニル〕-3-(2,4-ジ  
メトキシフェニル)オクタンアミド

(i) N-(2-tert-ブチル-5-アジドメチルフェニル)-3-(2,4-ジ  
メトキシフェニル)オクタンアミド

参考例 37 の化合物 450 mg (1.02 mmol) のジクロロメタン 15 ml 溶液を塩氷浴で冷却し、メタンスルホンクロリド 100  $\mu$ l (1.29 mmol) 及びトリエチルアミン 168  $\mu$ l (1.32 mmol) を加えて 5 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し乾燥した。溶媒を留去して得られるメシル化物を N,N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解させ、アジ化ナトリウム 650 mg (10.0 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、次いで飽和食塩水で乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル 20 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5:1~3:1) で溶出し無色泡状のアジド誘導体 460 mg (収率 97%) を得た。

(ii) (i) で得られたアジド誘導体 430 mg (0.92 mmol) のアセトン 10 ml 溶液に亜鉛末 301 mg (4.60 mmol) を加えさらに 2 N 塩酸 5 ml を加えて 1 時間攪拌した。口過して亜鉛末を除き口液に飽和重曹水を加えてアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、次いで飽和食塩水で洗浄した。乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール (10:1) で溶出し目的化合物 354 mg (収率 86%) を泡状物質として得た。

NMR スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.78-0.90 (3H, m), 1.10-1.36 (6H, m), 1.27 (9H, s), 1.64-1.78 (2H, m), 2.58-2.82 (2H, m), 3.40-3.56 (1H, m), 3.75 (2H, br. s), 3.78 (6H, s), 6.40-6.51 (2H, m), 6.99-7.32 (5H, m)

IR スペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2955, 2930, 1652, 1613, 1587, 1507, 1465, 1290, 1261, 1209, 1157, 1039

(参考例 4 3)

N-[2-*t*-ブチル-5-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)オクタンアミド

参考例29bの化合物を用い、参考例8と同様の方法で得られた化合物を用い、実施例9-iと同様の方法によって目的化合物を泡状物質として得た。

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2961, 2934, 1727, 1677, 1495, 1479, 1420, 1097, 1017

(参考例44)

N-[2-*t*-ブチル-5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル]-3-(2, 3-ジメトキシ-5-ニトロ)オクタンアミド

3-(2, 3-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)オクタン酸700mg (2.15mmol)を用い、参考例1と同様の方法によって目的化合物を油状物質として得た。

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2958, 2931, 2859, 1686, 1525, 1480, 1465, 1342, 1292, 1102, 1000, 840.

(参考例45)

N-[2-*t*-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-(2, 3-ジメトキシ-5-ニトロ)オクタンアミド

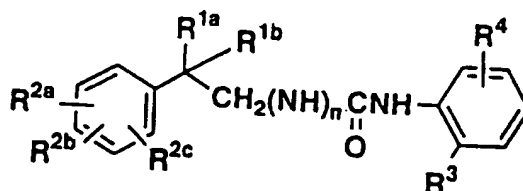
参考例44で得られた化合物を用いて参考例29aと同様の方法によって目的化合物を無色泡状物質として得た。

I R スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3608, 2960, 2932, 2874, 2862, 1686, 1526, 1481, 1342, 1292, 1102, 1079, 999, 887.

2/7

## 請求の範囲

1. 一般式 (I) で示される化合物及びその塩；



上記式において；

R<sup>1a</sup>は炭素数1乃至12個のアルキル基あるいは炭素数3乃至7個のシクロアルキル部分及び炭素数1乃至4個のアルキル部分からなるシクロアルキル-アルキル基を示し、R<sup>1b</sup>は水素原子又はR<sup>1a</sup>と同一の基を示し、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>及びR<sup>2c</sup>は同一又は異なって、水素原子、保護されていてもよい水酸基、ニトロ基、炭素数1乃至12個のアルキル基、1乃至5個のフッ素原子で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基、炭素数1乃至10個のアルコキシ基、ハロゲノ基、炭素数1乃至4個のアルキルで置換されたモノ又はジアルキルアミノ基、5乃至6員環の含窒素飽和複素環基あるいは隣接するR<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>が一緒になって形成する-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-基(mは1乃至3の整数を示す)を示し、R<sup>3</sup>は炭素数1乃至6個のアルキル基を示し、R<sup>4</sup>はA<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>基(A<sup>1</sup>は炭素数1乃至6個のアルキレン基又は炭素数3乃至5個のアルケニレン基を示し、R<sup>5</sup>はハロゲノ、炭素数1乃至4個のアルキル又は炭素数1乃至4個のヒドロキシアルキルを置換基として有していてもよい下記α群から選択される複素環基を示す)又はA<sup>2</sup>-X-A<sup>3</sup>-R<sup>5</sup>基(A<sup>2</sup>は炭素数1乃至6個のアルキレン基又は炭素数3乃至5個のアルケニレン基を示し、Xは酸素原子、硫黄原子、NH基、炭素数1乃至4個のアルキルイミノ基、スルフィニル基又はスルホニル基を示し、A<sup>3</sup>は単結合、炭素数1乃至6個のアルキレン基又は炭素数3乃至5個のアルケニレン基を

218

示し、 $R^5$  は前述と同意義のものを示す。但し、 $A^2$  及び  $A^3$  の炭素数の和は 1 乃至 8 である。また、 $A^3$  が単結合の場合には、 $R^5$  の複素環は、環の炭素上で X と結合する) を示し、n は 0 又は 1 を示す；

( $\alpha$  群)

イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラゾリジニル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピリミジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、1, 3, 5-トリアジソン-2-イル基、ベンズイミダゾリル基、ピペリジニル基、ピロリジニル、アゼチジニル基。

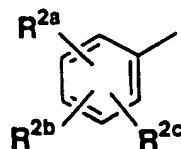
2. 請求項 1 において、 $R^{1a}$  が炭素数 3 乃至 8 個のアルキル基であり、 $R^{1b}$  が酸素原子である化合物。

3. 請求項 1 において、 $R^{1a}$  が  $n$ -プロピル、 $n$ -ブチル、 $n$ -ペンチルまたは  $n$ -ヘキシル基であり、 $R^{1b}$  が水素原子である化合物。

4. 請求項 1 において、 $R^{1a}$  が  $n$ -ペンチル基であり、 $R^{1b}$  が水素原子である化合物。

5. 請求項 1 において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  が炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基である化合物。

6. 請求項 1 において、一般式 (I) の部分構造



が 2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフル

2/9

オロメチルフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 3-メチレンジオキシフェニル、2, 3-エチレンジオキシフェニル、2, 3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル又は2-メトキシ-4-ジメチルアミノフェニルである化合物。

7. 請求項1において、 $R^3$  がイソプロピルまたは $\alpha$ -ブチル基である化合物。

8. 請求項1において、 $R^4$  が(1-イミダゾリル)メチル、(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル、(2-エチル-1-イミダゾリル)メチル、2-(1-イミダゾリル)エチル、3-(1-イミダゾリル)プロピル、(1-ピラゾリル)メチル、(4-メチル-1-ピラゾリル)メチル、(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル)メチル、2-(1-ピラゾリル)エチル、3-(1-ピラゾリル)プロピル、(2-ピリドン-1-イル)メチル、(2-ピリミジニル)チオメチルまたは(2-ピリミジニル)アミノメチル基である化合物。

9. 請求項1において、 $n$ が0である化合物。

10.  $N$ -[2- $\alpha$ -ブチル-5-[ (1-イミダゾリル)メチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド 塩酸塩で示される請求項1に記載の化合物。

11.  $N$ -[2- $\alpha$ -ブチル-5-[ (2-メチル-1-イミダゾリル)メチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド 塩酸塩で示される請求項1に記載の化合物。

12.  $N$ -[2- $\alpha$ -ブチル-5-[ (1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2, 3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミド 塩酸塩で示される請求項1に記載の化合物。

13. N-[2-*tert*-ブチル-5-[(4-メチル-1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

14. N-[2-*tert*-ブチル-5-[(2-ピリドン-1-イル)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

15. N-[2-*tert*-ブチル-5-[2-(1-ピラゾリル)エチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

16. N-[2-*tert*-ブチル-5-[(1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-N'-[2-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ヘブチル]尿素で示される請求項1に記載の化合物。

17. N-[2-*tert*-ブチル-5-[(1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3-メチレンジオキシフェニル)ヘブタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

18. N-[2-*tert*-ブチル-5-[(1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ヘブタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

19. N-[2-*tert*-ブチル-5-[(1-ピラゾリル)メチル]フェニル]-3-(2,3-ジメトキシフェニル)オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

22 /

20. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル)オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

21. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

22. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

23. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)ヘプタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

24. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

25. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-N'-〔2-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ヘブチル〕尿素で示される請求項1に記載の化合物。

26. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル)メチル〕フェニル〕-3-(2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ヘプタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

27. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(2-ピリミジニル) アミノメチル] フェニル〕-3-(2, 4-ジメトキシフェニル) オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

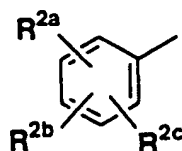
28. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル) メチル] フェニル〕-N'-〔2-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル) ヘブチル] 尿素で示される請求項1に記載の化合物。

29. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(2-ピリミジニル) アミノメチル] フェニル〕-3-(2, 4-ジメトキシフェニル) オクタンアミド 塩酸塩で示される請求項1に記載の化合物。

30. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル) メチル] フェニル〕-3-(2, 3-エチレンジオキシフェニル) オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

31. N-〔2-tert-ブチル-5-〔(1-ピラゾリル) メチル] フェニル〕-3-(2, 3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル) オクタンアミドで示される請求項1に記載の化合物。

32. 請求項1において、R<sup>1a</sup>がn-プロピル、n-ブチル、n-ペンチルまたはn-ヘキシル基であり、R<sup>1b</sup>が水素原子であり、一般式(I)の部分構造



が2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフル



オロメチルフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 3-メチレンジオキシフェニル、2, 3-エチレンジオキシフェニル、2, 3-ジメトキシ-5-ジメチルアミノフェニル又は2-メトキシ-4-ジメチルアミノフェニルであり、

$R^3$  がイソプロピルまたは $t$ -ブチル基であり、

$R^4$  が(1-イミダゾリル)メチル、(2-メチル-1-イミダゾリル)メチル、(2-エチル-1-イミダゾリル)メチル、2-(1-イミダゾリル)エチル、3-(1-イミダゾリル)プロピル、(1-ピラゾリル)メチル、(4-メチル-1-ピラゾリル)メチル、(3, 5-ジメチル-1-ピラゾリル)メチル、2-(1-ピラゾリル)エチル、3-(1-ピラゾリル)プロピル、(2-ピリドン-1-イル)メチル、(2-ピリミジニル)チオメチルまたは(2-ピリミジニル)アミノメチル基であり、かつ、 $n$ が0である化合物。

33. 有効量の請求項1より選択された化合物と、薬理学的に許容し得る担体又は賦形剤からなる動脈硬化治療剤。

34. 有効量の請求項10乃至31より選択された化合物と、薬理学的に許容し得る担体又は賦形剤からなる動脈硬化治療剤。

35. 有効量の請求項32より選択された化合物と、薬理学的に許容し得る担体又は賦形剤からなる動脈硬化治療剤。

36. 有効量の請求項1より選択された化合物と、薬理学的に許容し得る担体又は賦形剤からなる動脈硬化予防剤。

37. 有効量の請求項10乃至31より選択された化合物と、薬理学的に許容し得る担体又は賦形剤からなる動脈硬化予防剤。

38. 有効量の請求項32より選択された化合物と、薬理学的に許容し得る担体又は賦形剤からなる動脈硬化予防剤。

( $\alpha$ 群)

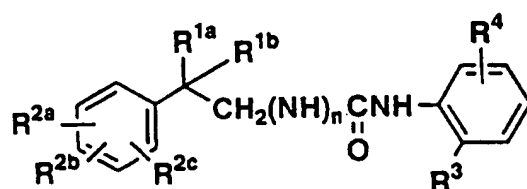
イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピラゾリジニル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、2-ピリドン-1-イル基、2-ピリミジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、1, 3, 5-トリアジソン-2-イル基、ベンズイミダゾリル基、ピペリジニル基、ピロリジニル、アゼチジニル基；

優れたACAT阻害作用とよい経口吸収性を有し、動脈硬化症の治療剤及び／又は予防剤として有用である。

225

## 要 約 書

本発明の新規なN-フェニルアミド及び尿素誘導体は、下記一般式 (I) の構造を有する化合物及びその塩であり；



上記一般式 (I) において：

R<sup>1a</sup>はC 1-12アルキル、シクロアルキル-アルキル；R<sup>1b</sup>はH、R<sup>1a</sup>と同一の基；R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>及びR<sup>2c</sup>は同一又は異なって、H、保護可OH、ニトロ、C 1-12アルキル、1-5個のFで置換可C 1-4アルキル、アルコキシ、ハロゲノ、C 1-4アルキルで置換可モノ又はジアルキルアミノ、5-6員環の含窒素飽和複素環基あるいは隣接するR<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>が一緒になって形成する-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-基 (mは1乃至3の整数を示す)；R<sup>3</sup>はC 1-6アルキル；R<sup>4</sup>はA<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>基 (A<sup>1</sup>はC 1-6アルキレン又はC 3-5アルケニレン；R<sup>5</sup>はハロゲノ、C 1-4アルキル又はC 1-4ヒドロキシアルキルで置換可の下記α群から選択される複素環) 又はA<sup>2</sup>-X-A<sup>3</sup>-R<sup>5</sup>基 (A<sup>2</sup>はC 1-6アルキレン基又はC 3-5アルケニレン基；XはO、S、NH、C 1-4アルキルイミノ、スルフィニル、スルホニル；A<sup>3</sup>は単結合、C 1-6アルキレン、C 3-5アルケニレン基；R<sup>5</sup>は前述と同意義；但し、A<sup>2</sup>及びA<sup>3</sup>の炭素数の和は1乃至8；A<sup>3</sup>が単結合の場合には、R<sup>5</sup>の複素環は、環の炭素上でXと結合する)；nは0又は1；

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl<sup>6</sup> C07D213/40, C07D233/62, C07D231/12, C07D239/38, C07D295/125, C07D241/12, C07D253/02, C07D239/42, C07D239/38, C07D405/12, C07D319/12  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl<sup>6</sup> C07D213/00-90, C07D233/00-96, C07D231/00-56, C07D239/00-96, C07D295/00-22, C07D241/00-54, C07D253/00-08, C07D405/00-12, C07D319/00-24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BHARAT K, Trivedi et al. Inhibitors of ACAT. J. Med. Chem. 1993, Vol. 36, No. 22, p. 3300-3307	1 - 38
A	JP, 6-107655, A (Mitsubishi Kasei Corp.), April 19, 1994 (19. 04. 94) & EP, 591830, A	1 - 38
A	JP, 6-122682, A (Mitsubishi Kasei Corp.), May 6, 1994 (06. 05. 94) & EP, 591830, A	1 - 38

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 19, 1995 (19. 10. 95)

Date of mailing of the international search report

November 7, 1995 (07. 11. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07D213/40, C07D233/62, C07D231/12, C07D239/38, C07D295/125, C07D241/12,		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07D213/00-90, C07D233/00-96, C07D231/00-56, C07D239/00-96,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	BHARAT K. Trivedi et al. Inhibitors of ACAT. J. Med. Chem. 1993, Vol. 36, No. 22, p. 3300-3307	1-38
A	JP, 6-107655, A (三菱化成株式会社), 19. 4月. 1994 (19. 04. 94) &EP, 591830, A	1-38
A	JP, 6-122682, A (三菱化成株式会社),	1-38
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
19. 10. 95		07.11.95
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 星野 紹 英 ⑥ 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>6. 5月. 1994 (06. 05. 94) &amp; EP, 591830, A</p>	

**A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））**

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D253/02, C07D239/42, C07D239/38,  
C07D405/12, C07D319/12

**B. 調査を行った分野**

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D295/00-22, C07D241/00-54,  
C07D253/00-08, C07D405/00-12,  
C07D319/00-24



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

### **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**